



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer

0 397 060
A2

BD



EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG



Anmeldenummer: 90108468.1



Int. Cl.³ C07D 403/14, C07D 491/04,
A61K 31/40, //(C07D491/04,
317:00,209:00)



Anmeldetag 04.05.90



Priorität: 05.05.89 DE 3914764
27.12.89 DE 3942991



Veröffentlichungstag der Anmeldung:
14.11.90 Patentblatt 90/46



Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE



Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Salzhofer 16
D-1000 Berlin 10(DE)



Erfinder: Barth, Hubert, Dr.
Bertold-Brecht-Weg 6
D-7830 Emmendingen(DE)
Erfinder: Hartenstein, Johannes, Dr.
Fehrenbühl 23
D-7801 Stegen-Wittental(DE)
Erfinder: Rudolph, Claus, Dr.
Riedmattenstrasse 11
D-7801 Vörsstetten(DE)
Erfinder: Schächtele, Christoph, Dr.
Darrwald 18
D-7800 Freiburg(DE)
Erfinder: Betsche, Hans-Jürgen, Dr.
Im Gottesacker 8
D-7801 Vörsstetten(DE)
Erfinder: Osswald, Hartmut, Dr.
Händelstrasse 10
D-7830 Emmendingen(DE)
Erfinder: Reck, Reinhard, Dr.
Vogesenstrasse 15
D-7831 Sexau(DE)



Maleinimid-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel.

EP 0 397 060 A2



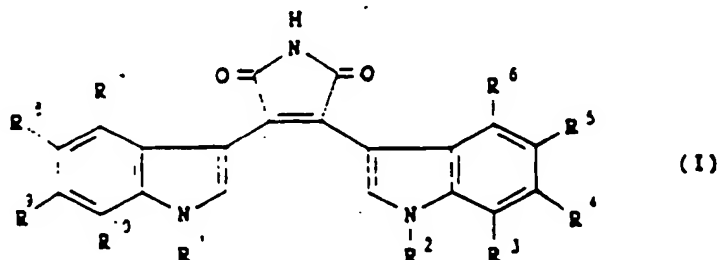
Die Erfindung betrifft neue Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate. Verfahren zu deren Herstellung. Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und deren Verwendung zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems und viraler Erkrankungen.

Xerox Copy Centre

BEST AVAILABLE COPY

Maleinimid-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I.



in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C₁-Alkylgruppen, C₁-Alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Benzylgruppe, eine Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen ist, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C₁-Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C₁-Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Amidinothioalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, eine Nitroguanidinoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, eine Isothiocyanoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Epoxyalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest -CH₂-CO-NR¹¹R¹², bei dem R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, einen Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder einen gegebenenfalls mit bis zu drei Hydroxygruppen substituierten Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Glycosidrest bedeuten, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-Alkyl, C₁-Alkoxy, C₁-Acyloxy, Halogen, eine Nitrogruppe, eine unsubstituierte oder durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen mono- oder disubstituierte Aminogruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C₁-Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C₁-Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R¹¹ bis R¹² gleich Wasserstoff sind oder, wenn R¹¹ bzw. R¹² und R¹³ gleich Hydroxyl sind, alle übrigen Reste nicht gleich Wasserstoff sind, und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze sowie Arzneimittel mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen I.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen oder durch Hydroxygruppen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, bedeuten, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Wasserstoff bedeuten und R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-Alkyl, C₁-Alkoxy, Halogen, eine Benzoyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, bedeuten oder zwei benachbarte Reste R¹¹, R¹² und R¹³ bedeuten zusammen eine Methylendioxygruppe.

Bevorzugt sind auch Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimide der allgemeinen Formel I, in denen R¹ und/oder R² Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Benzyl-, Acetyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 1-Amino-2-propyl-, 2-Dimethylaminoethyl-, 3-Dimethylamino-

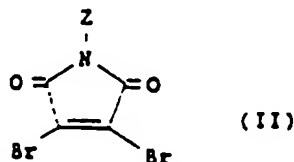
1-propyl-, 3-Dimethylamino-2-propyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethyl-, 3-(N-Benzyl-N-methylamino)propyl-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, 2-Piperidinoethyl-, 3-Pipendinopropyl-, 2-Pyrrolidinoethyl-, 3-Pyrrolidinopropyl-, 2-Morpholinoethyl-, 3-Morpholinopropyl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, Glucosyl-, Rhamnosyl-, Ribosyl-, Deoxyribosyl-, Aminoglycosyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-Dimethylaminoethylcarbonyl-, Dimethylaminomethylcarbonyl-, 2-Hydroxyethoxymethyl-, (2-Hydroxy-1-hydroxymethyl)ethoxymethyl- oder (3-Hydroxy-1-hydroxymethyl)propoxymethylgruppen bedeuten und R¹ und/oder R² Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder Trifluormethyl-, Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Benzoyloxy-, Methoxy-, Amino-, Dimethylamino-, 2-Aminoethoxy-, 1-Amino-2-propoxy-, 3-Aminopropoxy-, 2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylamino-1-propoxy-, 3-Dimethylamino-2-propoxy-, 2-Diethylaminoethoxy-, 2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethoxy-, 3-(N-Benzyl-N-methylamino)propoxy-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propoxy-, 2-Piperidinoethoxy-, 3-Pipendinopropoxy-, 2-Pyrrolidinoethoxy-, 3-Pyrrolidinopropoxy-, Pyrrolidin-2-ylmethoxy-, 2-Morpholinoethoxy-, 3-Morpholinopropoxy-, 2-Piperazinoethoxy-, 3-Piperazinopropoxy- oder N-Methylpyrrolidin-2-ylmethoxygruppen oder R⁴ und R⁵ und/oder R⁶ und R⁷ zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, einschließlich der Verbindungen, bei denen R¹ bis R⁷ Wasserstoff oder bei denen R⁴ bzw. R⁴ und R⁵ gleich Hydroxyl und die übrigen Reste R¹ bis R⁷ Wasserstoff sind, zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prävention oder Behandlung von Krankheiten, bei denen die Hemmung der Proteinkinase C von Bedeutung ist.

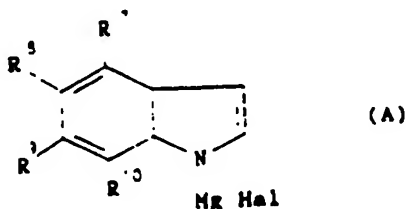
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel enthaltend neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, einschließlich der Verbindungen, bei denen R¹ bis R⁷ Wasserstoff oder bei denen R⁴ bzw. R⁴ und R⁵ gleich Hydroxyl und die übrigen Reste R¹ bis R⁷ Wasserstoff sind.

Die Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 erfolgt in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren (Tetrahedron 1988, 44 2887, Tetrahedron Lett 1985, 4015- Ep-A-0 269 025) oder durch geeignete Abwandlungen dieser Verfahren.

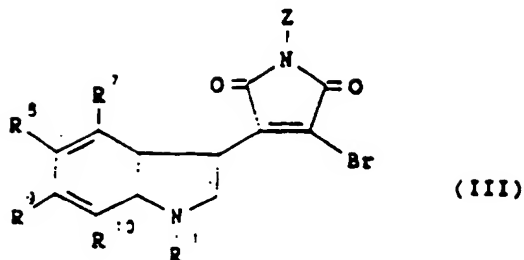
Diese Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, daß man entweder A) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II,



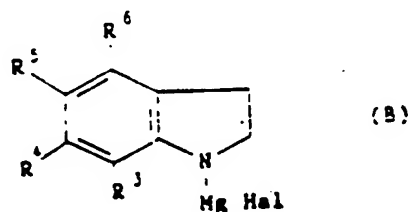
in welcher Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Indol-Grignardreagenz der allgemeinen Formel A,



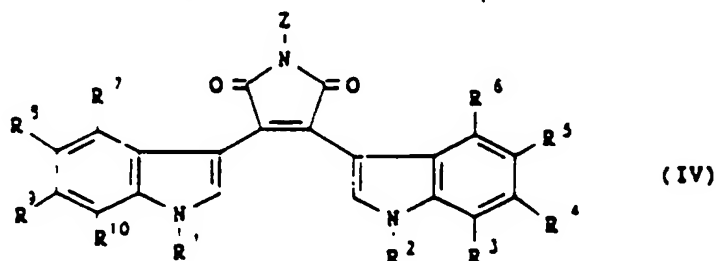
in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, nach an sich bekannten Methoden umgesetzt, und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel III,



bei der R' Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R'-X, wobei R' mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden, und X für eine leicht austretende Gruppe, wie z.B. Chlor oder Brom, steht, in an sich bekannter Weise alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel III erhalten wird, bei dem R' verschieden von Wasserstoff ist, und anschließend Produkt III mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B),



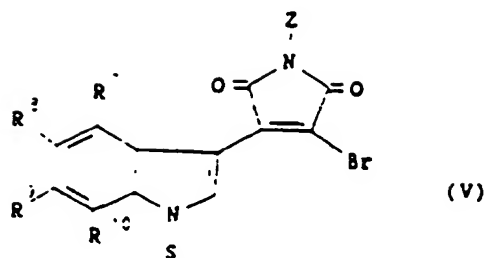
in welcher R¹, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R²-X, in der R² mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden und X die oben genannte Bedeutung hat, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel IV.



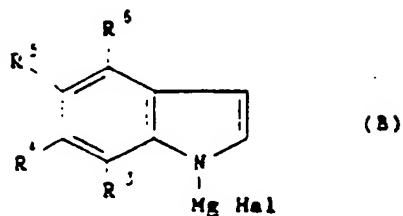
wonach man die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt,

oder

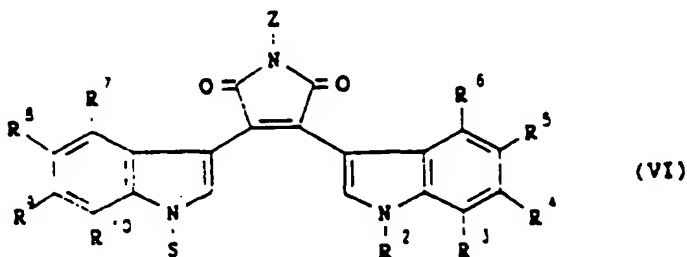
B) ein Produkt der allgemeinen Formel V



bei der S und Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe bedeuten, mit einem Indolignardreagenz der allgemeinen Formel (B)

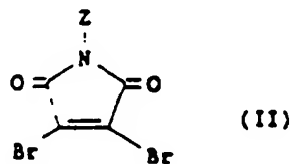


in welcher R^2 , R^4 , R^5 und R^6 die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel $R^2 \cdot X$, in der R^2 mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden und X die oben genannte Bedeutung hat, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel VI



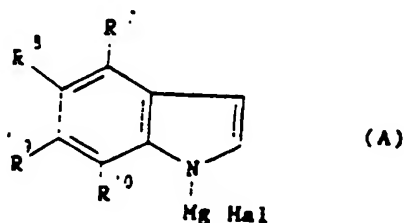
wonach man die geschützte Indolgruppe in die freie Indolgruppe und die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt, wobei R^1 für Wasserstoff steht, und R^2 bis R^6 die oben genannte Bedeutung haben, oder

C) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II

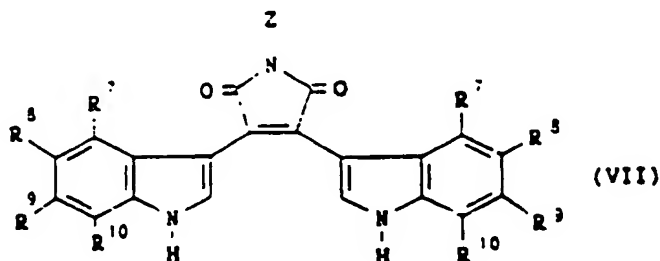


in welcher Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Überschuß an Indolignardreagenz

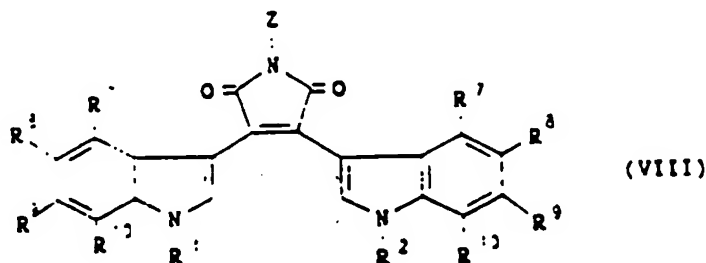
der allgemeinen Formel (A)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 und R^{10} die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel VII



gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R^1-X , wobei R^1 mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden und X für eine leicht austretende Gruppe, wie z.B. Chlor oder Brom, steht, alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel VIII



erhalten wird, bei der R^1 verschieden von Wasserstoff und R^2 gleich Wasserstoff und R^7 bis R^{10} eine der oben genannten Bedeutungen besitzen, nicht jedoch für Hydroxy oder Acyloxy stehen, wonach man die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt.

Produkte der allgemeinen Formel VIII, in denen R^1 verschieden von Wasserstoff ist und R^2 gleich Wasserstoff ist, können mit einem Alkylierungsmittel R^2-X , wobei R^2 mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat und von R^1 verschieden ist und X für eine leicht austretende Gruppe, wie z.B. Chlor oder Brom, steht, zu einem Produkt der allgemeinen Formel VIII umgesetzt werden wobei R^1 ungleich R^2 und beide Reste verschieden von Wasserstoff sind.

Nach Überführung der substituierten Imidgruppe in VII bzw. VIII in die freie Imidgruppe gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^1 bis R^{10} die oben genannten Bedeutungen besitzen und R^3 gleich R^{10} , R^4 gleich R^9 , R^5 gleich R^8 und R^6 gleich R^7 sind.

Symmetrisch substituierte Bisindolylmaleinimide der allgemeinen Formel I, bei der R^1 und R^2 Wasserstoff sind, und R^3 gleich R^{10} , R^4 gleich R^9 , R^5 gleich R^8 , R^6 gleich R^7 sind und die oben angegebene

Bedeutungen haben, nicht jedoch Hydroxyl oder Acyloxy sind, können auch durch Umsetzung von Dibrommaleinimid mit einem Überschuß an Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel A erhalten werden

- Die in den Verfahren A bis C beschriebene Überführung der substituierten Imide in die freien Imide kann in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren erfolgen. Bedeutet Z z.B. Methyl, so wird durch Umsetzung mit einer Lösung von Kaliumhydroxid in Wasser Methanol und anschließend Ansäuern zunächst das entsprechende cyclische Anhydrid hergestellt und dieses durch Erhitzen mit Ammoniumacetat oder ethanolischer Ammoniaklösung in das freie Imid übergeführt. (Tetrahedron 44, 1988, 2887). Bedeutet Z z.B. Benzyloxymethyl, so wird die Überführung ins freie Imid durch Hydrierung über Palladium-Kohle durchgeführt (Tetrahedron Lett 26, 1985, 4015)

- Als Schutzgruppe S in Verfahren B eignen sich besonders die tert.-Butoxycarbonylgruppe (BOC-Gruppe), der p-Toluolsulfonsäurerest (Tosyl-Rest) und die Trimethylsilylethoxymethylgruppe (SEM-Gruppe). Die BOC-Gruppe und der Tosylrest werden bei der Überführung des substituierten Imids ins freie Imid abgespalten, die SEM-Gruppe kann mit Tetra-n-butylammoniumfluorid leicht abgespalten werden (J. Org. Chem. 49, 1984, 205).

- Zur Durchführung der Alkylierungen nach Verfahren A bis C mit Verbindungen R^1-X bzw. R^2-X besonders geeignete Basen sind Hydride, Carbonate, Amide, Hydroxide, Oxide oder Alkoxide der Alkali- oder Erdalkalimetalle oder lithiumorganische Verbindungen. Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere dipolare aprotische Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

- Die Glycosidierung erfolgt unter Verwendung geeigneter O-acylierter Glycosylhalogenide. Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 einen Alkoxy-carbonylalkylrest bedeuten, können nach Verfahren A bis C, ausgehend von N-Benzyloxymethylidibrommaleinimid und unter Verwendung geeigneter Alkoxy-carbonylalkylhalogenide hergestellt werden. Die Alkylierung erfolgt in diesem Falle nach Durchführung der Reaktionen mit dem Indolgrignardreagenz. Durch Reaktion an der Alkoxy-carbonylgruppe mit geeigneten Aminen können hieraus nach an sich bekannten Methoden die entsprechenden Amide hergestellt werden.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 einen Halogenalkylrest bedeuten, werden aus den entsprechenden Hydroxyalkylverbindungen nach an sich bekannten Methoden zur Überführung eines Alkohols in ein Halogenid hergestellt.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 einen Amidinothioalkylrest bedeuten, werden aus den entsprechenden Halogenalkylverbindungen durch Umsetzung mit Thioharnstoff erhalten.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 eine Nitroguanidinoalkylgruppe bedeuten, werden aus den entsprechenden Aminoalkylverbindungen durch Umsetzung mit 1-Nitroguanil-3,4-dimethylpyrazol erhalten.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 eine Isothiocyanatoalkylgruppe bedeuten, werden aus den entsprechenden Aminoalkylverbindungen durch Umsetzung mit Thiocarbonyldiimidazol erhalten.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 gleich Acyl bedeutet, werden aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I mit R^1 und oder R^2 gleich Wasserstoff durch Acylierung unter Verwendung eines geeigneten Acylhalogenids oder Anhydrids in einem geeigneten Lösungsmittel wie z.B. Pyridin hergestellt.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 einen Epoxyalkylrest bedeutet, werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei der R^1 und oder R^2 gleich Wasserstoff sind und R^1 bis R^2 die angegebene Bedeutung besitzen, nicht jedoch für Hydroxyl stehen, durch Umsetzung mit einem geeigneten Halogenepoxyalkan hergestellt. Erfolgt die Umsetzung von Halogenepoxyalkanen mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI oder VII und steht Z für Methyl, so wird der Epoxidring bei der Überführung des substituierten Imids ins freie Imid unter Bildung von vicinalen Diolen geöffnet und man erhält Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen R^1 und oder R^2 für einen Dihydroxyalkylrest steht. Der Epoxidring kann auch vor der Abspaltung der Schutzgruppe Z mit Aminen geöffnet werden. Nach Überführung der substituierten Imidgruppe in die freie Imidgruppe erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher R^1 und oder R^2 für einen Amino-hydroxyalkylrest stehen.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder bis zu vier der Reste R^1 bis R^2 für eine Hydroxygruppe stehen, können in an sich bekannter Weise durch Etherspaltung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder mehrere der Reste R^1 bis R^2 für eine C1-C4-Alkoxygruppe stehen, hergestellt werden.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welcher einer oder bis zu vier der Reste R^1 bis R^2 für eine unsubstituierte oder substituierte Aminoalkoxygruppe bzw. Acyloxygruppe stehen, können in an sich bekannter Weise durch Aminoalkylierung bzw. Acylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel I in

welcher einer oder bis zu vier der Reste R^1 bis R^4 für eine Hydroxygruppe stehen, hergestellt werden

Die Verbindungen gemäß Anspruch 1 können auch nach den in der EP-A-0 328 026 genannten Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein chirales Zentrum aufweisen, können als Stereoisomergemische oder in Form der Enantiomeren verwendet werden. Die Enantiomeren können nach den für optische Trennungen von Stereoisomeren verwendeten üblichen Verfahren erhalten werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I können gegebenenfalls als Regioisomergemische anfallen, die nach allgemein bekannten Verfahren in die Einzelverbindungen aufgetrennt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch die Enantiomeren der Stereoisomergemische sowie die Einzelverbindungen der Regioisomergemische.

Basische Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche ein basisches Zentrum an mindestens einem der Reste R^1 bis R^4 aufweisen, werden zum Zwecke der Reinigung und aus galenischen Gründen bevorzugt in kristalline, pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Die Salze werden in üblicher Weise durch Neutralisation der Basen mit entsprechenden anorganischen oder organischen Säuren erhalten. Als Säuren kommen z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Malonsäure, Fumarsäure, Oxalsäure oder Bernsteinsäure in Frage. Die Säureadditionssalze werden in der Regel in an sich bekannter Weise durch Mischen der freien Base oder deren Lösungen mit der entsprechenden Säure oder deren Lösungen in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niederen Alkohol wie Methanol, Ethanol oder 2-Propanol oder einem niederen Keton wie Aceton oder 2-Butanon oder einem Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren der Proteinkinase C. Überraschenderweise wirken sie selektiv, denn man benötigt sehr viel höhere Konzentrationen an erfindungsgemäßen Verbindungen, um andere Kinasen wie z.B. die A-Kinase, die G-Kinase oder die MLC-Kinase zu hemmen. Dies trifft insbesondere für Verbindungen der allgemeinen Formel I zu, bei denen der eine Indolrest am Indolstickstoff unsubstituiert ist, während der andere Indolrest am Indolstickstoff und im Benzotail geeignet substituiert ist. So zeigt z.B. die Verbindung von Beispiel 1 im Enzym-Assay der Proteinkinase C eine 50%-ige Inhibierung bei einer Konzentration von 0,14 $\mu\text{mol/Liter}$, während die IC_{50} -Werte gegenüber der A-Kinase, der G-Kinase und der MLC-Kinase 77 $\mu\text{mol/Liter}$, 15 $\mu\text{mol/Liter}$ bzw. 4,5 $\mu\text{mol/Liter}$ betragen.

Die Proteinkinase C spielt für die intracelluläre Signaltransduktion eine wichtige Schlüsselrolle und ist eng mit der Regulation von kontraktilen, sekretorischen und proliferativen Prozessen verknüpft. Aufgrund dieser Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems sowie viralen Erkrankungen verwendet werden. Die Verbindungen können in der jeweils geeigneten Formulierung enteral oder parenteral in Dosen von 1 bis 500 mg/kg, bevorzugt 1 bis 50 mg/kg verabreicht werden. Aufgrund der aufgefundenen guten bis hervorragenden Selektivität gegenüber PKC im Vergleich zu anderen Proteinkinasen besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr viel weniger Nebenwirkungen beim Einsatz gegen die genannten Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionslösung kommt vor allem Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Äthylendiamintetraessigsäure und deren nicht-toxische Salze) sowie hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyäthylenoxid) zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höher molekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar, Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyäthylenglykol); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls zusätzliche Geschmacks- und oder Süßstoffe enthalten.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinimid

0.3 g (0.87 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid und 15 g Ammoniumacetat werden 30 min auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit viel Wasser verrührt, der rote Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gut ausgewaschen und im Vakuum bei 0.1 Torr und 120 °C getrocknet. Man erhält 0.25 g (83%) rotes Produkt vom Schmelzpunkt 210 °C (zers.).
 5 RF = 0.40 (Toluol:Ethanol = 10:2).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt: 0.5 g (1.4 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid und eine Lösung von 10 g Kaliumhydroxid in 100 ml Methanol/Wasser (1+1) werden 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die rote Reaktionsmischung mit halbkonz. Salzsäure angesäuert
 10 und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Extraktionsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand mit wenig Toluol verrieben. Das rote Produkt wird abgesaugt und im Vakuum bei 0.1 Torr und 70 °C getrocknet. Man erhält 0.38 g (79%) rote Kristalle vom Schmelzpunkt 234 °C (zers.). RF = 0.60 (Toluol:Ethanol = 10:1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid
 15 wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 9.1 mmol Ethylmagnesiumbromid in 10 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 1.1 g (9.1 mmol) Indol in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, versetzt mit einer Lösung von 1.2 g (3.7 mmol) 2-Brom-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 10 ml Tetrahydrofuran und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, zersetzt die Reaktionsmischung
 20 mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser und extrahiert mit Essigester. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Essigester am Rotavapor entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Merck Art. 7734) flash chromatographiert, als Elutionsmittel wird eine Mischung aus Toluol und Ethanol (10+0.5) verwendet. Zuerst werden nicht umgesetzte Ausgangsprodukte eluiert, dann das gewünschte Produkt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, das Elutionsmittel wird abgezogen und der
 25 Rückstand mit wenig Toluol/Petrolether verrieben. Man erhält nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum (0.1 Torr 70 °C) 0.6 g rote Kristalle (45%) vom Schmelzpunkt 205 °C. RF = 0.32 (Toluol + Ethanol = 10+2).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Brom-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

1.4 g (5 mmol) 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und unter Stickstoff vorsichtig mit 0.3 g Natriumhydrid (80%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur weiter, versetzt mit einer Lösung von 1.8 g (11.2 mmol) Methyljodid in 5 ml Dimethylformamid und erwärmt 6 Stunden auf 60 °C. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrieben. Der orangefarbene Niederschlag wird
 30 abgesaugt und aus wenig Methanol kristallisiert.

Man erhält 1.3 g (81%) orangefarbene Kristalle vom Schmelzpunkt 167 °C. RF = 0.48 (Hexan:Ethylacetat = 1:1)

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid wird wie folgt erhalten:

Eine Lösung von 49.3 mmol Ethylmagnesiumbromid in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung
 40 von 5.8 g (49.5 mmol) Indol in 50 ml Toluol versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, tropft dann langsam eine Lösung von 2.5 g (9.8 mmol) Dibrommaleinimid in 20 ml Tetrahydrofuran 50 ml Toluol hinzu und erhitzt 30 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser zersetzt, die Produkte werden mit Essigester extrahiert und die organische Phase wird schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der
 45 rote Rückstand mit wenig Dichlormethan verrieben, abgesaugt und im Vakuum bei 0.1 Torr und 70 °C getrocknet. Man erhält 2.2 g (75%) orangefarbenes Produkt vom Schmelzpunkt 196 °C. RF = 0.35 (Hexan:Ethylacetat = 1:1)

50 Beispiel 2

2-(1H-Indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid

0.20 g (0.44 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinsäureanhydrid
 55 Hydrochlorid und 10 g Ammoniumacetat werden 30 min. auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumbicarbonatlösung und danach mit Wasser gut ausgewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Essigester wird abrotiert, der rote Rückstand mit wenig Wasser verrührt und das ausgefallene rote Produkt abgesaugt. Nach dem

Trocknen im Vakuum bei 0.1 Torr 140 °C erhält man 0.165 g (91%) rotes Produkt vom Schmelzpunkt ca. 280 °C (zers.). RF = 0.16 (Chloroform:Methanol = 10:2).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinsäureanhydrid Hydrochlorid wird wie folgt hergestellt:

5 0.5 g (0.95 mmol) 2-(1-tert.-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleinimid und 50 ml 10%ige Kaliumhydroxidlösung (Methanol/Wasser 1 + 1) werden 30 min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert.

Die organische Phase wird mit Wasser ausgewaschen und zur Trockene eingeeengt. Der rote Rückstand
10 wird mit wenig Methanol:Toluol verrieben, abgesaugt und bei 80 °C getrocknet. Man erhält 0.34 g (79.5%) dunkelrotes Produkt vom Schmelzpunkt 232-234 °C (zers.).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1-tert.-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

Eine Mischung aus 0.9 g (2.03 mmol) 2-(1-tert.-Butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid (Tetrahedron 44, 2887, 1988), 0.3 g Kaliumcarbonat und 0.3 g (2.4 mmol) 3-Dimethylamino-
15 propylchlorid in 10 ml Aceton wird 12 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Der rote Extrakt wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (Merck Art 7734) flash chromatographiert. Als Elutionsmittel wird eine Mischung aus Toluol:Ethanol 10 + 1.5 verwendet. Das gewünschte Produkt wird als
20 rotes Öl erhalten und so in obige Reaktion eingesetzt. Ausbeute 0.8 g (74%) RF = 0.20 (Toluol:Ethanol = 1.2)

Beispiel 3

2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid

20 0.15 g (0.34 mmol) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid und 4.0 g (34 mmol) Pyridinium Hydrochlorid werden unter Stickstoff 1 Stunde auf 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser ausgewaschen und zur Trockene eingeeengt. Der feste Rückstand wird mit wenig Wasser verrührt,
35 abgesaugt und im Vakuum bei 0.1 Torr 80 °C getrocknet. Man erhält 85 mg (73%) dunkelrotes Produkt vom Schmelzpunkt 200-205 °C RF = 0.29 (Toluol:Ethanol = 10:2).

Beispiel 4

2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid

45 0.7 g (1.6 mmol) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid und 9.5 g Ammoniumacetat werden 30 min. auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Wasser verrührt, der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und im Vakuum bei 0.1 Torr 80 °C getrocknet. Man erhält 0.54 g (78%) orangefarbenes Produkt vom Schmelzpunkt 308-312 °C. RF = 0.29 (Hexan:Ethylacetat = 1:1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 1.0 g (1.83 mmol) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1-tert.-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 100 ml 10%iger Kaliumhydroxidlösung (Methanol/Wasser 1 + 1) wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung vorsichtig mit halbkonz. Salzsäure
55 angesäuert, wobei ein roter Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Wasser ausgewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 0.7 g (87%) orangefarbenes Produkt, Schmelzpunkt 238 °C. RF = 0.43 (Hexan:Ethylacetat = 1:1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1-tert.-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 20 mmol Ethylmagnesiumbromid in 30 ml Tetrahydrofuran wird mit einer Lösung von 4,46 g (20 mmol) 5-Benzoyloxyindol in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man hält die Reaktionsmischung 1 Stunde bei 50 °C und tropft dann innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 3,0 g (7,4 mmol) 2-Brom-3-(1-tert.-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid (Tetrahedron 44, 1988, 2887) in 40 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß, läßt abkühlen und zersetzt die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser. Man extrahiert die Reaktionsprodukte mit Essigester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und engt zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel (Merck Art. 7734) flash chromatographiert, als Elutionsmittel wird Dichlormethan verwendet. Nach Elution von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial wird das gewünschte Produkt durch Einengen der entsprechenden Fraktionen und Verrühren des roten Rückstandes mit wenig Toluol erhalten. Man isoliert 1,3 g (32%) rote Kristalle vom Schmelzpunkt 123 °C.

Beispiel 5

2,3-Bis(5-methoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

Eine Lösung von 22 mmol Ethylmagnesiumbromid in 30 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,8 g (19 mmol) 5-Methoxyindol in 50 ml Toluol versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Stickstoff tropft man dann eine Lösung von 1,5 g (5,8 mmol) Dibrommaleinimid in 20 ml Tetrahydrofuran in 50 ml Toluol hinzu und erhitzt 20 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit einer gesättigten Lösung von Ammoniumchlorid in Wasser zersetzt. Die Produkte werden mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der rote Rückstand mit wenig Methanol verrieben, das ausgefallene rote Produkt wird abgesaugt und im Vakuum bei 0,1 Torr und 100 °C getrocknet. Man erhält 0,9 g (36%) rote Kristalle Schmelzpunkt 336 °C unter Zersetzung. RF = 0,30 (Toluol:Ethanol = 10:2).

Beispiel 6

2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

0,8 g (= 2,1 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid werden zusammen mit 20 g Ammoniumacetat 1 h auf 140 °C (= Schmelze) erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 150 ml Wasser und saugt den rotbraunen Niederschlag ab. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit CH₂Cl₂: EtOAc = 3:1 als Laufmittel chromatographiert.

Man erhält 0,40 g (= 45% d. Th.) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid als rote Kristalle vom Schmp. 150 °C (Zers.) und RF = 0,4 (CH₂Cl₂: EtOAc = 3:1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt:

40 g (= 10,4 mmol) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid werden zusammen mit einer Lösung von 160 g KOH in 1600 ml Wasser 30 min am Rückfluß erhitzt. Die zuerst rote Suspension geht dabei in eine braune Lösung über. Man läßt abkühlen, säuert mit konz. HCl an und saugt den roten Niederschlag ab.

Man erhält 3,40 g (= 88% d. Th.) 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid, hellrote Kristalle (aus Methanol) vom Schmp. = 200 °C (Zers.) und RF = 0,70 (CH₂Cl₂: EtOAc = 3:1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

8,06 g (= 50 mmol) 5,6-Methylenedioxyindol werden in 400 ml Toluol gelöst und bei 60 °C mit 25 ml einer 2 M Lösung von EtMgBr in THF (Aldrich) versetzt. Nach 1 h bei 60 °C tropft man eine Lösung von 8,1 g (= 20 mmol) 2-Brom-3-(1-tert.-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 100 ml Toluol hinzu und erhitzt 3 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man durch Zugabe von 100 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Man trennt die org. Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase mit

Essigester aus, löst die Rückstände in Essigester, trocknet die vereinigten organischen Phasen, engt ein und chromatographiert den Rückstand an 600 g Kieselgel mit CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1 als Laufmittel.

Man isoliert 3.75 g 5,6-Methylenedioxyindol vom Schmp. 104-106 °C, 0.55 g 2-Brom-3-(1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid und 7.27 g (94 % d.Th.) von 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid als rote Kristalle vom Schmp. 140 °C (Zers.) und RF = 0.6 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1).

Beispiel 7

2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

3.0 g (= 7.72 mmol) 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid werden zusammen mit 75 g Ammoniumacetat 1 h auf 140 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 1.5 l Wasser und saugt den dunkelroten Niederschlag ab. Man erhält 2.61 g Rohausbeute. Zur Reinigung werden davon 1.75 g an Kieselgel mit CH_2Cl_2 : EtOAc = 8:1 als Laufmittel chromatographiert.

Man erhält 1.20 g 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-Dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid * 1.2 EtOAc als dunkelrote Kristalle vom Schmp. 120 °C (Zers.) und RF = 0.32 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1). Ausbeute: 54% d. Th.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleinsäureanhydrid wird wie folgt hergestellt:

10 g (= 25 mmol) 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid werden in 4000 ml 10%iger KOH 30 min am Rückfluß erhitzt. Die zuerst rote Suspension geht dabei in eine braune Lösung über. Nach dem Abkühlen säuert man mit konz. HCl an und saugt dem roten Niederschlag ab. Man erhitzt den Niederschlag in Methanol und filtriert.

Man erhält 8.48 g 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinsäureanhydrid (= 87.6 % d. Th.) als dunkelrote Kristalle vom Schmp. = 320 °C (Zers.) und RF = 0.50 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid wird wie folgt hergestellt:

22.15 g (= 0.125 m) 5,6-Dimethoxyindol werden in 1000 ml Toluol gelöst und bei 40 °C mit 62.5 ml einer 2 M Lösung von EtMgBr in THF (Aldrich) versetzt. Nach 1 h bei 60 °C tropft man eine Lösung von 20.26 g (= 0.05 m) 2-Brom-3-(1-tert.butylloxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid in 250 ml Toluol hinzu und erhitzt anschließend 3 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man durch Zugabe von ges. Ammoniumchlorid-Lösung. Der gebildete rote Niederschlag wird abfiltriert und an Kieselgel mit CH_2Cl_2 : EtOAc = 10:1 als Laufmittel chromatographiert.

Man isoliert 6.51 g von 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleinimid (= 32% d. Th.) als rote Kristalle vom Schmp. 258 °C und RF = 0.44 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1) und 7.16 g (= 35 % d. Th.) rote Kristalle der gleichen, aber leicht verunreinigten Verbindung mit dem Schmp. 250-254 °C.

Beispiel 8

2,3-Bis-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

6.44 g (= 40 mmol) 5,6-Methylenedioxyindol werden in 300 ml abs. Toluol gelöst und bei 60 °C tropfenweise mit 20 ml einer 2 M Lösung von EtMgBr in THF (Aldrich) versetzt. Nach beendeter Zugabe tropft man eine Lösung von 1.7 g (= 6.67 mmol) Dibrommaleinimid in 50 ml Toluol (unter Zusatz der zur Lösung benötigten Minimalmenge an abs. THF) hinzu und erhitzt 18 h am Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung, trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßr. Phase 3 mal mit Toluol und 1 mal mit Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: CH_2Cl_2 : EtOAc = 30:1).

Man isoliert 1.27 g (= 56 % d.Th.) 2-Brom-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid vom Schmp. = 185 °C (Zers.) und RF = 0.50 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1) und 0.63 g (= 22.5% d.Th.) 2,3-Bis(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid als rote Kristalle vom Schmp. = 270 °C (Zers.) (aus Propanol) und RF = 0.38 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 3:1).

Beispiel 9

2.3-Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid wurde nach Literatur (Tetrahedron 44, 1988, 2887) erhalten.

Beispiel 10

2-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid wurde nach Literatur (Tetrahedron 44, 1988, 2887) erhalten.

In analoger Weise zu den Beispielen 1 bis 10 und den angegebenen Verfahren erhält man:

- 11.) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 188-189 °C.
- 12.) 2-(5-Benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid, 240-241 °C.
- 13.) 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 250-251 °C.
- 14.) (±)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylamino-2-methoxypropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 218 °C. Zers..
- 15.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 235 °C.
- 16.) 2.3-Bis-(5-fluor-1H-indol-3-yl)maleinimid, 320 °C. Zers.:
- 17.) 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-3-[5-fluor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 283-285 °C.
- 18.) 2.3-Bis-(5-benzoyloxy-1H-indol-3-yl)maleinimid, 130 °C. Zers..
- 19.) 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 277 °C. Zers.:
- 20.) 2-(5-Benzoyloxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid;
- 21.) 2-[5-Benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid, 181-182 °C.
- 22.) 2.3-Bis-(5-chlor-1H-indol-3-yl)maleinimid, 279-281 °C. Zers.:
- 23.) 2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)-3-[5-chlor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 255-257 °C. Zers.:
- 24.) 2.3-Bis-(5-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid, 180 °C. Zers.:
- 25.) 2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)-3-[5-methyl-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 215 °C.
- 26.) 2.3-Bis-(5-brom-1H-indol-3-yl)maleinimid, 351 °C.
- 27.) 2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-3-[5-brom-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid, 257-258 °C.
- 28.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, hellrote Kr., 248-248 °C. zers., hergestellt nach Verfahren C
- 29.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, hellorange Kr., 204 °C hergestellt nach Verfahren C
- 30.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, hellorange Kr., 285-287 °C. zers., hergestellt nach Verfahren C.
- 31.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid, hellorange Kr., 241-242 °C. zers., hergestellt nach Verfahren C.
- 32.) (±)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid, dunkelrote Kr., 158 °C, hergestellt nach Verfahren C unter Verwendung von 1,1-Diethyl-3-hydroxyazetidiniumchlorid als Alkylierungsmittel
- 33.) 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, hellorange Kr., 224-225 °C, hergestellt nach Verfahren C unter Verwendung der SEM-Schutzgruppe.
- 34.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, hellrote Kr., 234-236 °C, hergestellt nach Verfahren B unter Verwendung der SEM-Schutzgruppe.
- 35.) (±)-2-[1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid, dunkelrote Kr., 135 °C, hergestellt nach Verfahren B unter Verwendung der BOC-Schutzgruppe und Epibromhydrin als Alkylierungsmittel.
- 36.) 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid und
- 37.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 1:1, orangefarb. Kr., 132-135 °C, hergestellt nach Verfahren B unter Verwen-

dung der BOC-Schutzgruppe.

38.) (±)-2-[1-(3-Ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid, dunkelrote Kr., 130-134 °C erhalten nach Verfahren B unter Verwendung der BOC-Schutzgruppe und Epibromhydrin als Alkylierungsmittel.

39.) (±)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid, dunkelrote Kr., 142 °C, zers., hergestellt nach Verfahren B unter Verwendung der BOC-Schutzgruppe und Epibromhydrin als Alkylierungsmittel.

40.) (±)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid und

41.) (±)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 4:1, dunkelrote Kr., ab 150 °C zers., hergestellt nach Verfahren B unter Verwendung der BOC-Schutzgruppe und 1,1-Diethyl-3-hydroxyazetidinumchlorid als Alkylierungsmittel.

42.) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, 257-258 °C und zusammen mit

43.) 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 1:1, orangefarb. Kr., 150 °C, hergestellt nach Verfahren B unter Verwendung der BOC-Schutzgruppe.

44.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinimid, hellrote Kr., 165-168 °C, hergestellt nach Verfahren A

45.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid und

46.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 3:2, hellrote Kr., 208-208 °C, zers., hergestellt nach Verfahren B unter Verwendung der BOC-Schutzgruppe.

47.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid und

48.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 3:1, hellrote Kr., 185-190 °C, hergestellt nach Verfahren B.

49.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid und

50.) 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-6-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 5:1, rote Kr., 178-182 °C, hergestellt nach Verfahren B

51.) 2-[5-Fluor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid und

52.) 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid, als Regioisomerenmischung im Verhältnis 3:1, 230-235 °C.

In entsprechender Weise werden die folgenden Verbindungen je nach Wahl der Substituenten nach einem der genannten Verfahren hergestellt:

2-[1-(3-(Amidinothio)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-[1-(2-Aminoethyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-[1-(3-Aminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-[1-(2-Diethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-[1-(3-Ethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid; (±)-2-[1-(2-Hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

(+)-2-[1-(2-Hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

(-)-2-[1-(2-Hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

(±)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

(+)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

(-)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-[1-(3-Hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-[1H-indol-3-yl]-3-[1-(3-isothiocyanatopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

(±)-2-[1H-indol-3-yl]-3-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

(+)-2-[1H-indol-3-yl]-3-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

(-)-2-[1H-indol-3-yl]-3-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-methylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid;

2-(4-Acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-(5-Acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

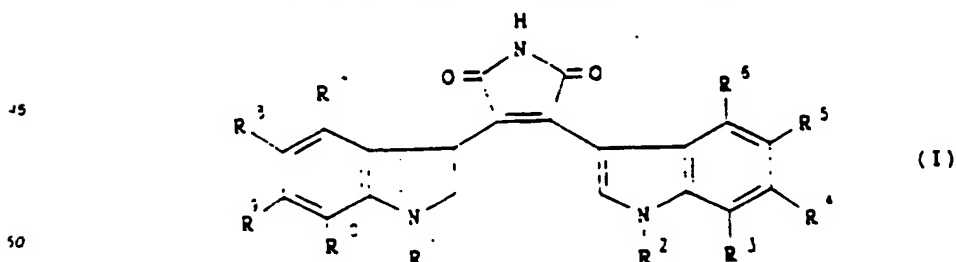
2-(6-Acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

2-(7-Acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;

- 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[4-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[6-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[7-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid:
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[4-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid.
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[6-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid.
 2-(1H-Indol-3-yl)-3-[7-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid:
 2-[1-(3-(Amidinothio)propyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 2-[1-(2-Aminoethyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 2-[1-(3-Aminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 (=) 2-[1-(3-Ethoxy-2-hydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-[1-(2-Diethylaminoethyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (=) 2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-[1-(3-Ethylaminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 (=) 2-[1-(2-Hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (=) 2-[1-(2-Hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid:
 (=) 2-[1-(2-Hydroxy-3-(1-piperidino)propyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 (=) 2-[1-(2,3-Dihydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 2-[1-(3-Hydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-[1-(3-Isothiocyanatopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 (=) 2-[1-(2-Methoxy-3-dimethylaminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-(5-Dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid:
 2-(5-Dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid:
 2-(5-Dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-methylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid:
 2-(5-Dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid:
 2-(5-Dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(5-Dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid

Ansprüche

- 1 Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I.



- in welcher R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C-₁-Alkylgruppen, C-₁-Alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Benzylgruppe, eine Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen ist, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen

heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C- α -Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C- α -Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Amidinothioalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, eine Nitroguanidinoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, eine Isothiocyanatoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Epoxyalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}^1\text{R}^2$, bei dem R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, einen Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder einen gegebenenfalls mit bis zu drei Hydroxygruppen substituierten Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Glycosidrest bedeuten, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C- α -Alkyl, C- α -Alkoxy, C- α -Acyloxy, Halogen, eine Nitrogruppe, eine unsubstituierte oder durch Benzyl oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen mono- oder disubstituierte Aminogruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden wobei die Alkylkette durch weitere C- α -Alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C- α -Alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R^1 bis R^9 gleich Wasserstoff sind oder, wenn R^4 bzw. R^5 und R^6 gleich Hydroxyl sind, alle übrigen Reste nicht gleich Wasserstoff sind, und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze

2 Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimide der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in denen R^1 und oder R^2 Wasserstoff Methyl- Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Benzyl-, Acetyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 3-Aminopropyl-, 1-Amino-2-propoxy-, 2-Dimethylaminoethyl-, 3-Dimethylamino-1-propyl-, 3-Dimethylamino-2-propyl-, 2-Diethylaminoethyl-, 2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethyl-, 3-(N-Benzyl-N-methylamino)propyl-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl-, 2-Piperidinoethyl-, 3-Piperidinopropyl-, 2-Pyrrolidinoethyl-, 3-Pyrrolidinopropyl-, 2-Morpholinoethyl-, 3-Morpholinopropyl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethyl-, Glucosyl-, Rhamnosyl-, Ribosyl-, Deoxyribosyl-, Aminoglycosyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-Dimethylaminoethylcarbonyl-, Dimethylaminomethylcarbonyl-, 2-Hydroxyethoxymethyl-, (2-Hydroxy-1-hydroxymethyl) ethoxymethyl- oder (3-Hydroxy-1-hydroxymethyl)-propoxymethylgruppen bedeuten und R^3 und/oder R^8 Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder Trifluormethyl-, Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Benzoyloxy-, Methoxy-, Amino-, Dimethylamino-, 2-Aminoethoxy-, 3-Aminopropoxy-, 1-Amino-2-propoxy-, 2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylamino-1-propoxy-, 3-Dimethylamino-2-propoxy-, 2-Diethylaminoethoxy-, 2-[N-Benzyl-N-methylamino]ethoxy-, 3-[N-Benzyl-N-methylamino]propoxy-, 3-Dimethylamino-2-hydroxy-1-propoxy-, 2-Piperidinoethoxy-, 3-Piperidinopropoxy-, 2-Pyrrolidinoethoxy-, 3-Pyrrolidinopropoxy-, 2-Morpholinoethoxy-, 3-Morpholinopropoxy-, Pyrrolidin-2-ylmethoxy-, 2-Piperazinoethoxy-, 3-Piperazinopropoxy- oder N-Methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxygruppen oder R^4 und R^5 und oder R^6 und R^7 zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen

3 Verbindungen der Formel I, in welcher R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Aminoalkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, bedeuten, R^3 , R^6 , R^7 und R^9 Wasserstoff bedeuten und R^4 , R^5 , R^8 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff, C- α -Alkyl, C- α -Alkoxy, Halogen, eine Aminogruppe, eine Dimethylaminogruppe, eine Nitrogruppe, eine Trifluormethylgruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit 1 bis 4 C-Atomen in der Alkylgruppe, die an der Alkylgruppe durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann, und die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, bedeuten oder zwei benachbarte Reste R^4 , R^5 , R^6 und R^7 bedeuten zusammen eine Methylendioxygruppe.

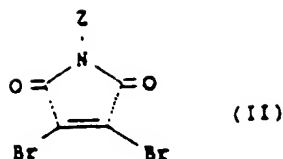
4 Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate gemäß Anspruch 1, nämlich:

2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 2,3-Bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid
 2,3-Bis(5-methoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylendioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2,3-Bis-(5,6-methylendioxy-1H-indol-3-yl)maleinimid

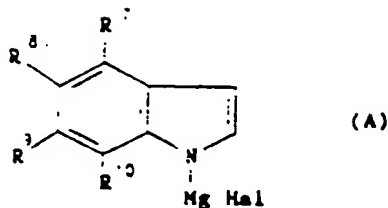
- 2-(1H-Indol-3-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2-(5-Benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 5 (±)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylamino-2-methoxypropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2,3-Bis-(5-fluor-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-3-[5-fluor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2,3-Bis-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)maleinimid
 10 2-(5-Benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-benzyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2-(5-Benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2,3-Bis-(5-chlor-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(5-Chlor-1H-indol-3-yl)-3-[5-chlor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2,3-Bis-(5-methyl-1H-indol-3-yl)maleinimid
 15 2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)-3-[5-methyl-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2,3-Bis-(5-brom-1H-indol-3-yl)maleinimid
 2-(5-Brom-1H-indol-3-yl)-3-[5-brom-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(1-piperidinopropyl)-1H-indol-3-yl)]maleinimid
 20 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(4-morpholinopropyl)-1H-indol-3-yl)]maleinimid.
 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (±)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid
 (+)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (-)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid
 25 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid
 (±)-2-[1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (+)-2-[1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;
 (-)-2-[1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;
 30 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(4-morpholinopropyl)-1H-indol-3-yl)]maleinimid;
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(4-morpholinopropyl)-1H-indol-3-yl)]maleinimid.
 (-)-2-[1-(3-Ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (+)-2-[1-(3-Ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;
 (-)-2-[1-(3-Ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid;
 35 (±)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(1-piperidinopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)]maleinimid;
 (+)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(1-piperidinopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)]maleinimid;
 (-)-2-[1-(2-Hydroxy-3-(1-piperidinopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)]maleinimid;
 (±)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (+)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid
 40 (-)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (±)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (+)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 (-)-2-[1-(3-Diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(1-piperidinopropyl)-1H-indol-3-yl)]maleinimid.
 45 2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(1-piperidinopropyl)-1H-indol-3-yl)]maleinimid.
 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid
 50 2-(5-Fluor-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleinimid.
 2-(5-Fluor-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleinimid und
 2-[1-(3-Diethylaminopropyl)-6-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleinimid

5 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet daß man entweder

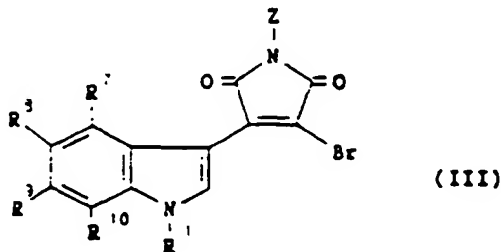
- 55 A) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II,



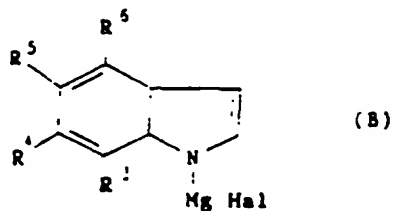
in welcher Z eine geeignete absaltbare Schutzgruppe ist mit einem Indol-Grignardreagenz der allgemeinen Formel A



in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind nach an sich bekannten Methoden umgesetzt und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel III

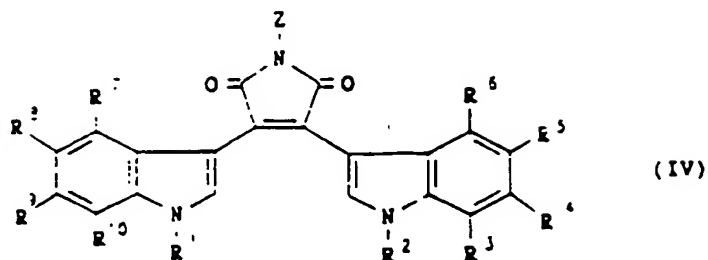


bei der R¹ Wasserstoff bedeutet gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R¹-X wobei R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden, und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor oder Brom steht in an sich bekannter Weise alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel III erhalten wird, bei dem R¹ verschieden von Wasserstoff ist, und anschließend Produkt III mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B).



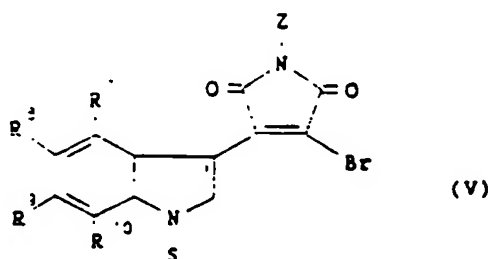
in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R¹-X in der R¹ mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden und X die oben genannten Bedeutungen

gen hat alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel IV.

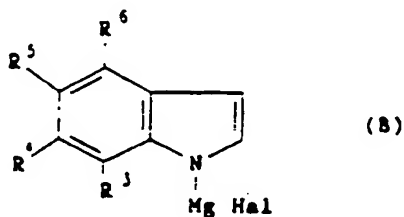


15 wonach man die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt oder

B) ein Produkt der allgemeinen Formel V



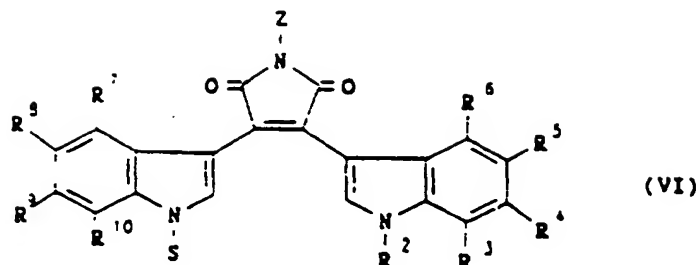
30 bei der S und Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe bedeuten, mit einem Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (B)



45 in welcher R¹, R², R³ und R⁴ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel R²-X, in der R² mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden, und X die oben genannte Bedeutung hat, alkyliert zu einem Produkt der allgemeinen Formel VI

50

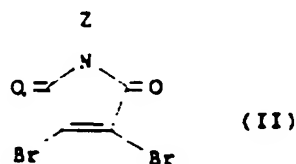
55



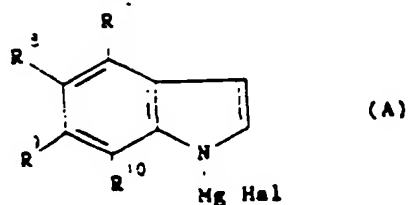
wonach man die geschützte Indolgruppe in die freie Indolgruppe und die substituierte Imidgruppe in die unsubstituierte Imidgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel I überführt wobei R' für Wasserstoff steht, und R² bis R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben

oder

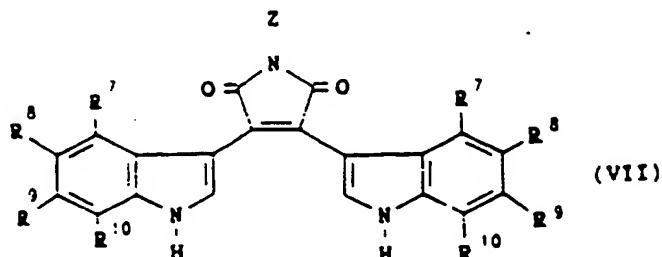
C) ein Dibrommaleinimid der allgemeinen Formel II



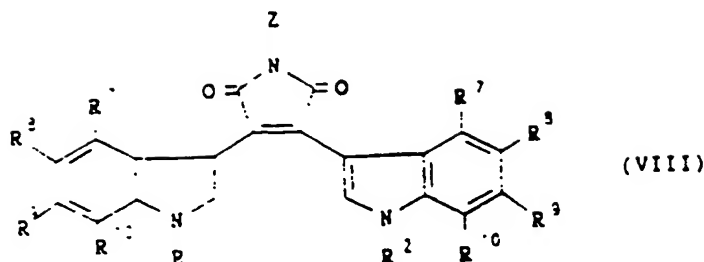
in welcher Z eine geeignete abspaltbare Schutzgruppe ist, mit einem Überschuß an Indolgrignardreagenz der allgemeinen Formel (A)



in welcher R' R⁶ R⁸ und R¹⁰ die oben genannte Bedeutung haben, nicht jedoch Hydroxy oder Acyloxy sind, umgesetzt und das erhaltene Produkt der allgemeinen Formel VII



gegebenenfalls am Indolstickstoff mit einem Alkylierungsmittel R'-X, wobei R' mit Ausnahme von Wasserstoff die oben genannten Bedeutungen hat, nicht jedoch funktionelle Gruppen enthält, die die nachfolgenden Umsetzungen stören würden, und X für eine leicht austretende Gruppe wie Chlor oder Brom steht, alkyliert, wobei ein Produkt der allgemeinen Formel VIII



erhalten wird, bei der R^1 verschieden von Wasserstoff und R^2 gleich Wasserstoff und R^7 bis R^{10} eine der oben genannten Bedeutungen besitzen, nicht jedoch für Hydroxy oder Acyloxy stehen.

5 S Arzneimittel enthaltend Bis-(1H-indol-3-yl)maleinimid-Derivate der allgemeinen Formel I, gemäß der Ansprüche 1 bis 4, in welcher R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, eine unsubstituierte oder mit bis zu drei C-alkylgruppen, C-alkoxygruppen oder Halogenatomen substituierte Benzylgruppe, eine Aminoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen ist, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C-alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C-alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Amidinothioalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, eine Nitroguanidinoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, eine Isothiocyanatoalkylgruppe mit bis zu 12 C-Atomen, einen Epoxyalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Alkoxy-carbonylalkylrest mit bis zu 6 C-Atomen, einen Rest $-CH_2-CO-NR''R'''$, bei dem R'' und R''' gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 C-Atomen oder eine Benzylgruppe stehen, einen Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mit einer Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder einen gegebenenfalls mit bis zu drei Hydroxygruppen substituierten Alkoxyalkylrest mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, eine Acylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, oder einen Glycosidrest bedeuten, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10} unabhängig voneinander Wasserstoff, C-alkyl, C-alkoxy, C-acyloxy, Halogen, eine Nitrogruppe, eine unsubstituierte oder durch Benzyl oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen mono- oder disubstituierte Aminogruppe, eine Benzyl- oder Hydroxygruppe, eine Aminoalkoxygruppe mit bis zu 12 C-Atomen, die am Stickstoffatom unsubstituiert oder mono- oder disubstituiert durch Benzyl- oder Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen sein kann, oder bei der die Substituenten zusammen mit dem Stickstoffatom einen heterozyklischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen bilden, wobei die Alkylkette durch weitere C-alkylreste, eine Hydroxygruppe oder eine C-alkoxygruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe oder zwei benachbarte Reste zusammen eine Methylendioxygruppe bedeuten, und deren pharmakologisch unbedenkliche Salze.

7 Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 6 zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems und viralen Erkrankungen.

8 Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 6 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz- und Gefäßkrankheiten wie Thrombosen, Arteriosklerose, Hypertension, von Entzündungsprozessen, Allergien, Krebs und bestimmten degenerativen Schäden des Zentralnervensystems sowie von Krankheiten des Immunsystems und viralen Erkrankungen.

Code: 166-25555

EUROPEAN PATENT OFFICE
EUROPEAN PATENT NO. 0 397 060 A2

Int. Cl.⁵: C07D 403/14
C07D 491/04
A61K 31/40
//(C07D491/04
317:00,209:00)

Application No.: 90108468.1

Filing Date: May 4, 1990

Patent Publication No.: 0 397 060 A2

Publication Date: November 14, 1990
Patent Bulletin 90/46

Priority:
Date: (i) May 5, 1989
(ii) December 27, 1989
Country: (i) Federal Republic of
Germany
(ii) Federal Republic of
Germany
No.: (i) 3914764
(ii) 3942991

Designated Contracting States: Austria, Belgium,
Switzerland, Federal
Republic of Germany,
Denmark, Spain, France,
Great Britain, Greece,
Italy, Liechtenstein,
Luxembourg, Netherlands,
Sweden

MALEIMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MEDICINAL AGENTS

Applicant:

Gödecke
Aktiengesellschaft
Salzufer 16, D-1000
Berlin 10 (Federal
Republic of Germany)

Inventors:

Barth, Hubert, Dr.
Berthold-Brecht-Weg 6
D-7830 Emmendingen
(Federal Republic of
Germany);

Hartenstein, Johannes,
Dr., Föhrenbühl 23
D-7801 Stegen-Wittental
(Federal Republic of
Germany)

Rudolph, Claus, Dr.
Riedmattenstrasse 11
D-7801 Vörsstetten
(Federal Republic of
Germany)

Schächtele, Christoph,
Dr., Darriwald 16
D-7800 Freiburg (Federal
Republic of Germany);

Betche, Hans-Jürgen, Dr.
Im Gottesacker 8
D-7801 Vörsstetten
(Federal Republic of
Germany);

Osswald, Hartmut, Dr.
Händelstrasse 10
D-7830 Emmendingen
(Federal Republic of
Germany);

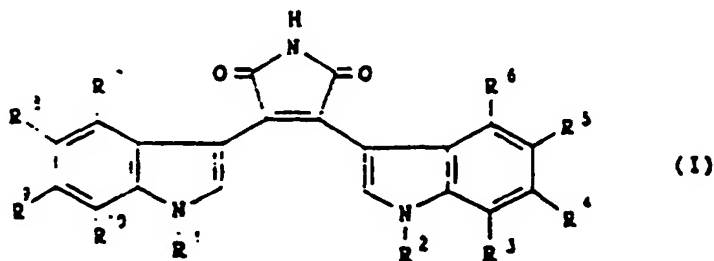
Reck, Reinhard, Dr.
 Vogesenstrasse 15
 D-7831 Sexau (Federal
 Republic of Germany)

[Abstract]

The invention relates to new bis-(1H-indol-3-yl)-maleimide derivatives, processes for their preparation, medicinal agents containing these compounds, and their use for the treatment of heart diseases and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, hypertension, inflammatory processes, allergies, cancer, and certain degenerative injuries to the central nervous system, as well as diseases of the immune system and viral diseases.

Maleimide derivatives and their use as medicinal agents

The invention relates to new bis-(1H-indol-3-yl)-maleimide derivatives of general formula I



in which R¹ and R² are the same or different and signify hydrogen, a straight-chained alkyl group or a branched alkyl group with 1-

18 C atoms, an unsubstituted benzyl group or a benzyl group that has been substituted with up to three C_{1-4} alkyl groups, C_{1-4} alkoxy groups, or halogen atoms, an aminoalkyl group with up to 12 C atoms, which has not been substituted at the nitrogen atom or which has been monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, whereby the alkyl chain can be substituted by more C_{1-4} alkyl residues, a hydroxy group, or a C_{1-4} alkoxy group, an amidinothioalkyl group with up to 12 C atoms, a nitroguanidinoalkyl group with up to 12 C atoms, an isothiocyanoalkyl group with up to 12 C atoms, an epoxyalkyl residue with up to 6 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl residue with up to 6 C atoms, a $-CH_2-CO-NR^{11}R^{12}$ residue in which R^{11} and R^{12} are the same or different and stand for hydrogen, an alkyl group with 1-6 C atoms, or a benzyl group, a haloalkyl residue or a hydroxyalkyl residue that can optionally be substituted by a halogen atom or by a hydroxy group or an alkoxyalkyl residue with, in each case, up to 6 C atoms, which has optionally been substituted by up to three hydroxy groups, an acyl group with 1-4 C atoms, or a glycoside residue; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} , independently of one another, signify hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} acyloxy, halogen, a nitro group, an unsubstituted amino group or an amino group that has been monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms, a benzyloxy group, a hydroxy group, an aminoalkoxy group with up to 12 C atoms, which can be unsubstituted at the nitrogen atom or which can be monosubstituted or disubstituted by benzyl

residues or alkyl residues with 1-4 C atoms or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, whereby the alkyl chain can be substituted by more C₁₋₄ alkyl residues, a hydroxy group or, a C₁₋₄ alkoxy group, with a trifluoromethyl group or two vicinal residues jointly signifying a methylenedioxy group with the proviso that not all of the residues R¹ through R¹⁰ are equal to hydrogen or if R⁴ or, as the case may be, R⁴ and R⁹ are hydroxyl groups, then all the other residues are not hydrogen, as well as their pharmacologically innocuous salts together with medicinal agents containing at least one of the compounds I.

Preferred compounds of formula I are those in which R¹ and R² are the same or different and signify hydrogen, a straight-chained alkyl group or a branched alkyl group with 1-4 C atoms, an aminoalkyl group with 1-4 C atoms in the alkyl group, which can be substituted at the alkyl group by alkoxy groups with 1-4 C atoms or by hydroxy groups, and which can be unsubstituted at the nitrogen atom, or they can be monosubstituted or disubstituted by alkyl residues with 1-4 C atoms or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms. R², R⁶, R⁷, and R¹⁰ signify hydrogen and R⁴, R⁵, R⁸, and R⁹, independently of one another, signify hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, benzyloxy group, hydroxy group, aminoalkoxy group with 1-4 C atoms in the alkyl group, which can be substituted at the alkyl group by alkoxy groups with 1-4 C atoms and which can be unsubstituted at the nitrogen atom, or which can be monosubstituted or disubstituted by alkyl residues with 1-4 C atoms, or in which the substituents, together with the nitrogen

atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, or two vicinal residues R⁴, R⁵, R⁸, and R⁹ jointly signify a methylenedioxy group.

The preferred bis-(1H-indol-3-yl)-maleimides of general formula I are also those in which R¹ and/or R² signify hydrogen, methyl groups, ethyl groups, n-propyl groups, isopropyl groups, n-butyl groups, benzyl groups, acetyl groups, methoxycarbonylmethyl groups, 2-methoxyethyl groups, 2-aminoethyl groups, 3-aminopropyl groups, 1-amino-2-propyl groups, 2-dimethylaminoethyl groups, 3-dimethylamino-1-propyl groups, 3-dimethylamino-2-propyl groups, 2-diethylaminoethyl groups, 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl groups, 3-(N-benzyl-N-methylamino)propyl groups, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl groups, 2-piperidinoethyl groups, 3-piperidinopropyl groups, 2-pyrrolidinoethyl groups, 3-pyrrolidinopropyl groups, 2-morpholinoethyl groups, 3-morpholinopropyl groups, pyrrolidino-2-yl-methyl groups, N-methyl-pyrrolidino-2-yl-methyl groups, glucosyl groups, rhamnosyl groups, ribosyl groups, deoxyribosyl groups, aminoglycosyl groups, 3-hydroxypropyl groups, 2-carboxyethyl groups, 2-dimethylaminoethylcarbonyl groups, dimethylaminomethylcarbonyl groups, 2-hydroxyethoxymethyl groups, (2-hydroxy-1-hydroxymethyl)ethoxymethyl groups or (3-hydroxy-1-hydroxymethyl)propoxymethyl groups; R⁵ and/or R⁸ represent hydrogen, chlorine, bromine, fluorine, or trifluoromethyl groups, methyl groups, ethyl groups, hydroxy groups, benzyloxy groups, methoxy groups, amino groups, dimethylamino groups, 2-aminoethoxy groups, 1-amino-2-propoxy groups, 3-aminopropoxy groups, 2-dimethylaminoethoxy groups, 3-dimethylamino-1-propoxy groups, 3-dimethylamino-2-propoxy groups, 2-diethylaminoethoxy groups,

2-[N-benzyl-N-methylamino]ethoxy groups, 3-[N-benzyl-N-methylamino]propoxy groups, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propoxy groups, 2-piperidinoethoxy groups, 3-piperidinopropoxy groups, 2-pyrrolidinoethoxy groups, 3-pyrrolidinopropoxy groups, pyrrolidino-2-yl-methoxy groups, 2-morpholinoethoxy groups, 3-morpholinopropoxy groups, 2-piperazinoethoxy groups, 3-piperazinopropoxy groups, or N-methylpyrrolidino-2-yl-methoxy groups, or R⁴ and R⁵ and/or R⁸ and R⁹ jointly represent a methylenedioxy group.

A further subject of the invention is the use of compounds of general formula I in accordance with Claim 1 including compounds in which R¹ through R¹⁰ are hydrogen or in which R⁴ or, as the case may be, R⁴ and R⁹ are hydroxyl groups, and the other residues R¹ through R¹⁰ are hydrogen, for the preparation of medicinal agents used for the prevention of, or the treatment of, diseases in which the inhibition of protein kinase C is of importance.

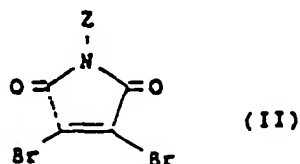
A further subject of the invention is that of medicinal agents containing, in addition to conventional auxiliary substances and additives, compounds of general formula I in accordance with Claim 1 including compounds in which R¹ through R¹⁰ are hydrogen or in which R⁴ or, as the case may be, R⁴ and R⁹ are equal to hydroxyl and the other residues R¹ through R¹⁰ are hydrogen.

The synthesis of the compounds of general formula I in accordance with Claim 1 takes place similarly to the processes

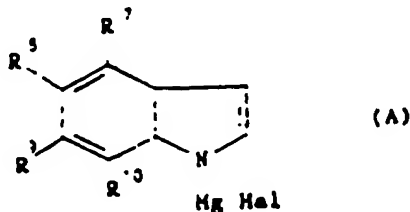
described in the literature (Tetrahedron 1988, 44, 2887; Tetrahedron Lett. 1985, 4015; Ep-A-O 269 025) or by suitable modifications of these processes.

These processes are characterized by the fact that either

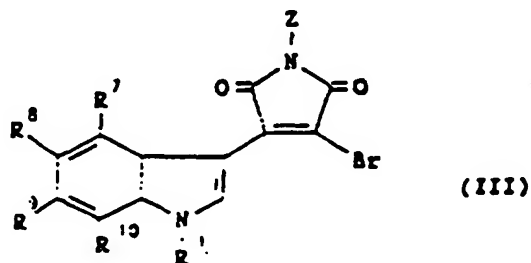
A) a dibromomaleimide of general formula II



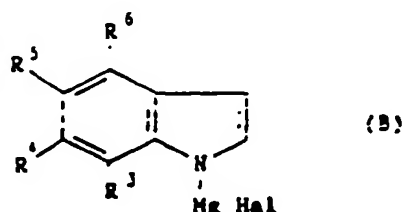
in which Z is a suitable protective group that can be split off, is reacted with an indole-Grignard reagent of general formula A



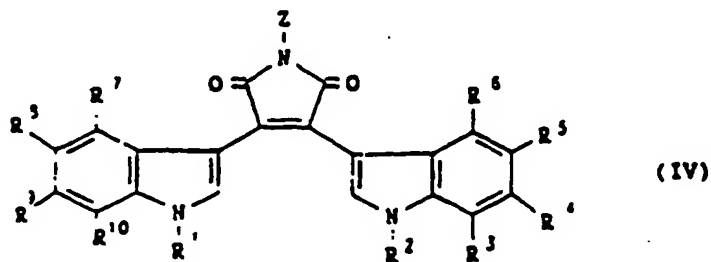
in which R⁷, R⁸, R⁹, and R¹⁰ have the aforementioned significance, but not hydroxy or acyloxy, in accordance with methods known as such, with the product of general formula III



obtained, in which R^1 signifies hydrogen, being optionally alkylated at the indole nitrogen with an alkylating agent R^1-X whereby R^1 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would disturb subsequent reactions, and X stands for a readily leaving group such as chlorine or bromine, in a way which is known as such, whereby a product of general formula III is obtained in which R^1 is different from hydrogen, then product III is reacted with an indole-Grignard reagent of general formula (B)



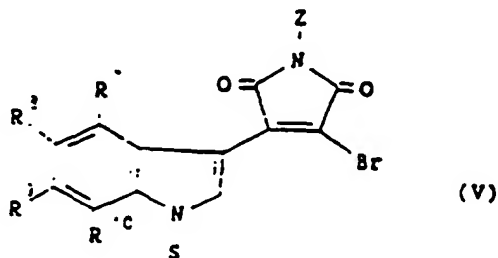
in which R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 have the aforementioned significance, but are not hydroxy or acyloxy, and is then optionally alkylated with an alkylating agent of general formula R^2-X in which R^2 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would disturb subsequent reactions and X has the aforementioned significance, forming a compound of general formula IV



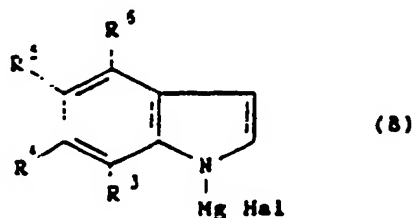
after which the substituted imide group is transformed into the unsubstituted imide group of the compound of general formula I

or

B) a product of general formula V

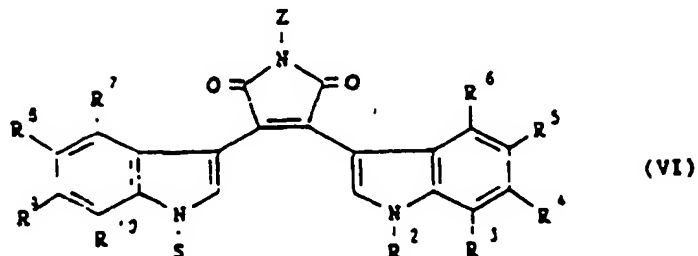


in which S and Z are suitable protective groups that are capable of being split off, is reacted with an indole-Grignard reagent of general formula (B)



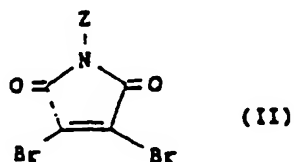
in which R³, R⁴, R⁵, and R⁶ have the aforementioned significance, but are not hydroxy or acyloxy, and is then optionally alkylated with an alkylating agent of general formula R²-X in which R² has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would interfere with

subsequent reactions and X has the aforementioned significance, forming a product of general formula VI

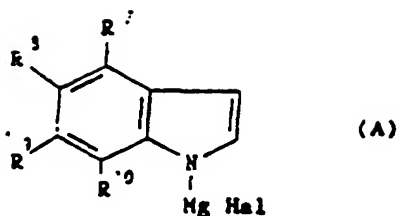


after which the protected indole groups are transformed into free indole groups and the substituted imide group is transformed into the unsubstituted imide group of the compound of general formula I whereby R^1 stands for hydrogen and R^2 through R^{10} have the aforementioned significance or

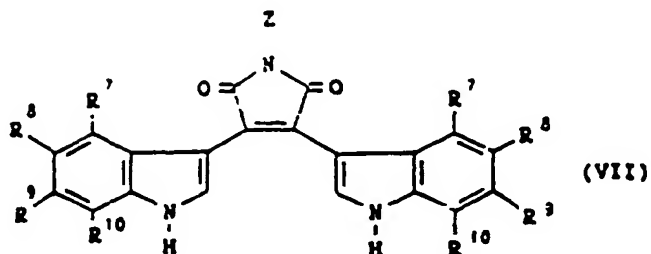
C) a dibromomaleimide of general formula II



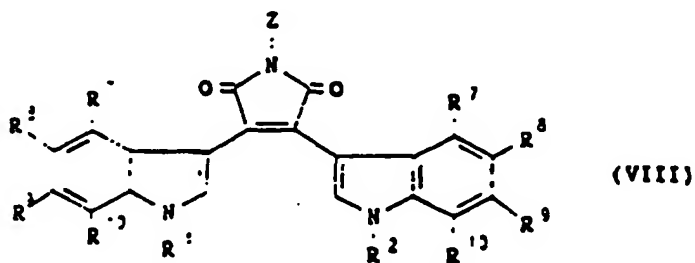
in which Z is a suitable protective group that is capable of being split off, is reacted with an excess of an indole-Grignard reagent of general formula A



in which R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} have the aforementioned significance, but are not hydroxy or acyloxy, and the product obtained, of general formula VII



is optionally alkylated at the indole nitrogen atom with an alkylating agent R^1-X whereby R^1 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would interfere with subsequent reactions and X stands for a readily leaving group such as chlorine or bromine, whereby a product of general formula VIII is obtained



in which R^1 is different from hydrogen, R^2 is equal to hydrogen, and R^7 through R^{10} have one of the aforementioned designations, but do not stand for hydroxy or acyloxy, after which the substituted imide group is transformed into the unsubstituted imide group of the compound of general formula I.

Products of general formula VIII, in which R^1 is different from hydrogen and R^2 is equal to hydrogen, can be reacted with an alkylating agent R^2-X whereby R^2 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned designations and is different from R^1 and X stands for a readily leaving group such as chlorine or bromine to form a product of general formula VIII, whereby R^1 is not the same as R^2 and both residues are different from hydrogen.

After transformation of the substituted imide group in VII or, as the case may be, VIII, into the free imide group, one arrives at compounds of general formula I in which R^1 through R^{10} have the aforementioned designations and R^3 is equal to R^{10} , R^4 is equal to R^1 , R^5 is equal to R^8 and R^6 is equal to R^7 .

Symmetrically substituted bis-indolylmaleimides of general formula I in which R^1 and R^2 are hydrogen, R^3 is equal to R^{10} , R^4 is equal to R^9 , R^5 is equal to R^8 , and R^6 is equal to R^7 and which have the aforementioned designations, but are not hydroxyl or acyloxy, can also be obtained by the reaction of dibromomaleimide with an excess of an indole-Grignard reagent of general formula A.

The transformation, which has been described in processes A through C, of the substituted imides into the free imides can take place similarly to the processes described in the literature. If, for example, Z signifies methyl, as a result of

the reaction with a solution of potassium hydroxide in water/methanol and subsequent acidulation, the corresponding cyclic anhydride is initially formed, then transformed by heating with ammonium acetate or ethanolic ammonia solution into the free imide (Tetrahedron 44, 1988, 2887). If, for example, Z designates benzyloxymethyl, the transformation into the free imide is carried out by means of hydrogenation over palladium/carbon (Tetrahedron Lett. 26, 1985, 4015).

In regard to the protecting group S in process B, the tert-butoxycarbonyl group (BOC group), the p-toluenesulfonic acid residue (tosyl residue) and the trimethylsilylethoxymethyl group (SEM group) are especially suitable for use. The BOC group and the tosyl residue are split off during the transformation of the substituted imide into the free imide; the SEM group can be split off readily using tetra-n-butylammonium fluoride (J. Org. Chem. 49, 1984, 205).

In regard to carrying out the alkylation reactions in accordance with processes A through C using compounds R^1-X or, as the case may be, R^2-X , especially suitable bases are the hydrides, carbonates, amides, hydroxides, oxides, or alkoxides of alkali metals or alkaline earth metals, or organolithium compounds. In regard to solvents, dipolar aprotic solvents are especially suitable such as acetone, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, or tetrahydrofuran. Glycosidation takes place using a suitable O-acylated glycosyl halide.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 signify an alkoxycarbonylalkyl residue can be prepared in accordance with processes A through C, starting with n-benzyloxymethyldibromo-

maleimide using suitable alkoxy-carbonylalkyl halides. In this case, alkylation takes place after carrying out the reactions with the indole-Grignard reagent. As a result of a reaction at the alkoxy-carbonyl group by means of suitable amines, the corresponding amides can be prepared therefrom in accordance with known methods.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 signifies a haloalkyl residue are prepared from the corresponding hydroxyalkyl compounds in accordance with methods that are known as such for the transformation of an alcohol into a halide.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 signifies an amidinothioalkyl residue are obtained from the corresponding haloalkyl compounds by the reaction with thiourea.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 signifies a nitroguanidinoalkyl group are obtained from the corresponding aminoalkyl compounds by the reaction with 1-nitroguanyl-3,4-dimethylpyrazole.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 signifies an isothiocyanatoalkyl group are obtained from the corresponding aminoalkyl compounds by the reaction with thiocarbonyldiimidazole.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 is an acyl groups are prepared from the compounds of general formula I, with R^1 and/or R^2 being hydrogen, by acylation using a suitable acyl halide or an acyl anhydride in a suitable solvent such as pyridine.

Compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 signifies an epoxyalkyl residue are prepared from compounds of

general formula I in which R^1 and/or R^2 is hydrogen and R^3 through R^{10} have the aforementioned significance, but which do not stand for hydroxyl, by the reaction with a suitable haloepoxyalkane. If the reaction of the haloepoxyalkanes with compounds of general formula VI or VII takes place and Z stands for methyl--during the transformation of the substituted imide into the free imide with the formation of vicinal diols--the epoxide ring opens and one obtains compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 stand for a dihydroxyalkyl residue. The epoxide ring can also be opened prior to splitting off the protective group Z using amines. After transformation of the substituted imide group into the free imide group, one obtains compounds of general formula I in which R^1 and/or R^2 stands for an aminohydroxyalkyl residue.

Compounds of general formula I, in which one, or up to four, of the residues R^3 through R^{10} stand for a hydroxy group, can be prepared in a way that is known as such, via the ether cleavage of compounds of general formula I in which one, or more, of the residues R^3 through R^{10} stands for a C1-C4 alkoxy group.

Compounds of general formula I in which one, or up to four, of the residues R^3 through R^{10} stand for an unsubstituted aminoalkyloxy group or a substituted aminoalkoxy group or, as the case may be, an unsubstituted acyloxy group or a substituted acyloxy group, can be prepared in a way that is known as such by aminoalkylation or, as the case may be, acylation of compounds of general formula I in which one, or up to four, of the residues R^3 through R^{10} stand for a hydroxy group.

The compounds in accordance with Claim 1 can be prepared in accordance with the process designated in EP-A-O 328 026.

Compounds of general formula I that have a chiral center can be used in the form of stereoisomeric mixtures or in the form of the enantiomers. The enantiomers can be obtained in accordance with the usual processes used for the optical separation of stereoisomers.

Compounds of general formula I can optionally arise in the form of regioisomeric mixtures, and can be separated into the individual compounds in accordance with generally known procedures.

The subject of the present invention is thus, in addition, the enantiomers of the stereoisomeric mixtures as well as the individual compounds of the regioisomeric mixtures.

In basic compounds of general formula I that have a basic center, at least one of the residues R^1 through R^{10} is preferably transformed into crystalline pharmacologically compatible salts for the purposes of purification and for galenic reasons. The salts are obtained in a conventional manner by neutralization of the bases with appropriate inorganic or organic acids. As far as the acids are concerned, consideration can, for example, be given to hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid, acetic acid, tartaric acid, lactic acid, citric acid, malic acid, salicylic acid, ascorbic acid, malonic acid, fumaric acid, oxalic acid, or succinic acid. The acid addition salts are, as a rule, obtained in a manner that is known as such by mixing the free base or its solutions with the appropriate acid or its solutions in an organic solvent, for example, a lower alcohol

such as methanol, ethanol, or 2-propanol, in a lower ketone such as acetone or 2-butanone, or in an ether such as diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, or dioxane.

The compounds in accordance with the invention are potent inhibitors of protein kinase C. Surprisingly, they act selectively since one needs very much higher concentrations of the compounds in accordance with the invention in order to inhibit other kinases such as A-kinase, G-kinase, or MLC-kinase. This applies, in particular, to compounds of general formula I in which one indole residue is unsubstituted at the indole nitrogen while the other indole residue is suitably substituted at the indole nitrogen and in the benzene portion. Thus, the compound of Example 1, for example, shows 50% inhibition at a concentration of 0.14 $\mu\text{mol/L}$ in the enzyme assay for protein kinase C, while the IC_{50} values with respect to A-kinase, G-kinase and MLC-kinase amount to 77 $\mu\text{mol/L}$, 15 $\mu\text{mol/L}$, and 4.5 $\mu\text{mol/L}$, respectively.

Protein kinase C plays a key role in intracellular signal transduction and is closely linked to the regulation of contractile, secretory, and proliferative processes. Based on these properties, the compounds in accordance with the invention can be used for the treatment of heart diseases and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, hypertension, inflammatory processes, allergies, cancer, and certain degenerative injuries to the central nervous system, as well as diseases of the immune system together with viral diseases. The compounds can be administered in the form of a formulation that is suitable in each case, either enterally or parenterally in

doses of 1-500 mg/kg, preferably 1-50 mg/kg. Based on the good to superb selectivity with respect to PKC that has been found in comparison to other protein kinases, the compounds in accordance with the invention show very much fewer side effects when used in combating the designated diseases.

The compounds in accordance with the invention of general formula I can be administered in liquid form or in solid form either orally or parenterally. In regard to a solution for injection, water is used, in particular, and contains additives such as stabilizing agents, solution promoters, or buffers that are conventionally used for injection solutions. Such additives are, for example, tartrate buffers and citrate buffers, ethanol, and complexing agents (such as ethylenediaminetetraacetic acid and its nontoxic salts) as well as high-molecular-weight polymers (such as liquid poly(ethylene oxide)) in order to regulate the viscosity. Solid carrier substances are, for example, starch, lactose, mannitol, methylcellulose, talc, highly dispersed silicic acid, higher molecular weight fatty acids (such as stearic acid) gelatin, agar-agar, calcium phosphate, magnesium stearate, animal fats and vegetable fats, and solid high-molecular-weight polymers (such as poly(ethylene glycol)); for oral application, suitable preparations can, if desired, contain additional flavor-promoting agents and sweeteners.

The following examples serve in providing a more detailed explanation of the invention.

Example 1

2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide

0.3 g (0.87 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride and 15 g of ammonium acetate are heated for 30 min at 140°C. After cooling, the reaction mixture is stirred up with a copious amount of water, then the red precipitate is filtered off using suction, washed well with water, and dried in vacuum at 0.1 torr and 120°C. 0.25 g (83%) of a red product is obtained, with a melting point of 210°C (with decomposition). RF = 0.40 (toluene:ethanol = 10:2).

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride used as the starting material is prepared as follows: 0.5 g (1.4 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide and a solution of 10 g of potassium hydroxide in 100 mL of methanol/water (1 + 1) are heated for 1 h under reflux. After cooling, the red reaction mixture is acidulated with semiconcentrated hydrochloric acid and extracted with chloroform. After drying over sodium sulfate, the extraction agent is removed using a Rotavapor and the residue is ground with a small amount of toluene. The red product is filtered off using suction and dried in vacuum at 0.1 torr and 70°C. 0.38 g (79%) of red crystals is obtained, with a melting point of 234°C (decomposition). RF = 0.60 (toluene:ethanol = 10:1).

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide used as the starting material is prepared as follows:

A solution of 9.1 mmol of ethylmagnesium bromide in 10 mL of tetrahydrofuran is mixed with a solution of 1.1 g (9.1 mmol) of indole in 10 mL of tetrahydrofuran. The mixture is stirred for 1 h at room temperature, mixed well with a solution of 1.2 g (3.7 mmol) of 2-bromo-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide in 10 mL of tetrahydrofuran, and heated for 4 h under reflux. The mixture is allowed to cool; the reaction mixture is decomposed with a saturated solution of ammonium chloride in water and is then extracted with ethyl acetate. After drying over sodium sulfate, the ethyl acetate is removed using the Rotavapor and the residue is flash chromatographed on silica gel (Merck Art. 7734); a mixture consisting of toluene and ethanol (10 + 0.5) is used as the eluent. Unreacted starting products are eluted first, followed by the desired product. The product-containing fractions are combined; the eluent is removed by suctional filtration and the residue is ground with a small amount of toluene/petroleum ether. After removal by suctional filtration and drying in vacuum (0.1 Torr at 70°C), one obtains 0.6 g of red crystals (45%) with a melting point of 205°C. RF = 0.32 (toluene + ethanol = 10 + 2).

The 2-bromo-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide used as the starting material is prepared as follows:

1.4 g (5 mmol) of 2-bromo-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide are dissolved in 20 mL of dimethylformamide and are carefully mixed with 0.3 g of sodium hydride (80% suspension in paraffin oil under nitrogen). The mixture is again stirred for 1 h at room temperature, mixed with a solution of 1.6 g (11.2 mmol) of methyl iodide in 5 mL of dimethylformamide, and heated for 6 h at 60°C.

After cooling, the solvent is distilled off under the vacuum produced by a jet of water and the residue is ground with a small amount of water. The orange precipitate is removed by suctional filtration and crystallized from a small amount of methanol.

1.3 g (81%) of orange crystals are obtained, with a melting point of 167°C. RF = 0.48 (hexane:ethyl acetate = 1:1).

The 2-bromo-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide used as the starting material is obtained as follows:

A solution of 49.3 mmol of ethylmagnesium bromide in 30 mL of tetrahydrofuran is mixed with a solution of 5.8 g (49.5 mmol) of indole in 50 mL of toluene. The mixture is stirred for 1 h at room temperature, then a solution of 2.5 g (9.8 mmol) of dibromomaleimide in 20 mL of tetrahydrofuran/50 mL of toluene is slowly added, drop by drop, and [the mixture is] heated for 30 h under reflux. After cooling, the reaction mixture is decomposed using a saturated solution of ammonium chloride in water; the products are extracted with ethyl acetate and the organic phase is finally dried over sodium sulfate. After concentrating by evaporation, the red residue is ground with a small amount of dichloromethane, filtered off using suction and dried in vacuum at 0.1 torr and 70°C. 2.2 g (75%) of an orange colored product are obtained with a melting point of 196°C. RF = 0.35 (hexane:ethyl acetate = 1:1).

Example 2

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide

0.20 g (0.44 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleic anhydride hydrochloride and 10 g of ammonium acetate are heated to 140°C for 30 min. After cooling, the mixture is combined with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with sodium bicarbonate solution; it is then thoroughly washed with water and dried over sodium sulfate. The ethyl acetate is removed by rotary evaporation and the red residue is stirred with a small amount of water, with the red product that arises being filtered off using suction. After drying in vacuum at 0.1 torr at 140°C, one obtains 0.165 g (91%) of a red product with a melting point of about 280°C (decomposition). RF = 0.16 (chloroform:methanol = 10:2).

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleic anhydride hydrochloride used as the starting material is prepared as follows:

0.5 g (0.95 mmol) of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleimide and 50 mL of a 10% potassium hydroxide solution (methanol/water = 1 + 1) are heated under reflux for 30 min. After cooling, the mixture is carefully acidulated with concentrated hydrochloric acid and extracted with chloroform.

The organic phase is thoroughly washed with water and evaporated to dryness. The red residue is ground with a small amount of methanol/ toluene, filtered off using suction, and dried at 80°C. One obtains 0.34 g (79.5%) of a dark red product with a melting point of 232-234°C (decomposition).

The 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleimide used as the starting material is prepared as follows:

A mixture of 0.9 g (2.03 mmol) of 2-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-3-(1-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide (Tetrahedron 44, 2887, 1988), 0.3 g of potassium carbonate, and 0.3 g (2.4 mmol) of 3-dimethylaminopropyl chloride in 10 mL of acetone is stirred for 12 h at room temperature, then for 8 h under reflux. After cooling, the reaction mixture is poured into water and extracted with ethyl acetate. The red extract is concentrated by evaporation and the residue is flash chromatographed on silica gel (Merck. Art. 7734). A mixture consisting of toluene/ethanol 10 + 1.5 is used as the eluent. The desired product is obtained in the form of a red oil and is used as such in the above reaction. Yield 0.8 g (74%). RF = 0.20 (toluene:ethanol = 1:2).

Example 3

2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide

0.15 g (0.34 mmol) of 2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide and 4.0 g (34 mmol) of pyridinium hydrochloride are heated under nitrogen for 1 h at 150°C. After

cooling, the reaction mixture is diluted with ice water and extracted with ethyl acetate. The organic phase is washed with water and evaporated to dryness. The solid residue is stirred with a small amount of water, filtered off using suction, and dried in vacuum at 0.1 Torr at 80°C. One obtains 85 mg (73%) of a dark red product with a melting point of 200-205°C. RF = 0.29 (toluene:ethanol = 10 : 2).

Example 4

2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide

0.7 g (1.6 mmol) of 2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleic anhydride and 9.5 g of ammonium acetate are heated to 140°C for 30 min. After cooling, the reaction mixture is stirred up with water; the precipitate formed is filtered off using suction, washed well with water, and dried in vacuum at 0.1 torr at 80°C. One obtains 0.54 g (78%) of an orange product with a melting point of 308-312°C. RF = 0.29 (hexane:ethyl acetate = 1:1).

The 2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleic anhydride which was used as the starting material is prepared as follows:

A solution of 1.0 g (1.83 mmol) of 2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide in 100 mL of a 10% potassium hydroxide solution (methanol/water 1 + 1) is heated under reflux for 1 h. After cooling, the reaction mixture is carefully acidulated with semiconcentrated hydrochloric acid, whereby a red precipitate is produced. The

precipitate is filtered off using suction, washed well with water, and dried in air. 0.7 g (87%) of an orange product is obtained with a melting point of 236°C. RF = 0.43 (hexane: ethyl acetate = 1:1).

The 2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide used as the starting material is prepared as follows:

A solution of 20 mmol of ethylmagnesium bromide in 30 mL of tetrahydrofuran is mixed with a solution of 4.46 g (20 mmol) of 5-benzyloxyindole in 20 mL of tetrahydrofuran. The reaction mixture is held at 50°C for 1 h; one then adds--drop by drop over a period of 1 h--a solution of 3.0 g (7.4 mmol) of 2-bromo-3-[1-tert-butoxycarbonyl-1H-indol-3-yl]-N-methylmaleimide (Tetrahedron 44, 1988, 2887) in 40 mL of tetrahydrofuran. The mixture is heated for 2 h under reflux; it is then allowed to cool and the reaction mixture is decomposed with a saturated solution of ammonium chloride in water. The reaction products are extracted with ethyl acetate; the organic phase is then dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The residue is flash chromatographed using silica gel (Merck Art. 7734); dichloromethane is used as the eluent. After elution of the nonreacted starting material, the desired product is obtained via concentration by evaporation of the corresponding fractions and by stirring the red residue with a small amount of toluene. 1.3 g (32%) of red crystals with a melting point of 123°C are obtained.

Example 5**2,3-Bis(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide**

A solution of 22 mmol of ethylmagnesium bromide in 30 mL of tetrahydrofuran is mixed, at room temperature, with a solution of 2.8 g (19 mmol) of 5-methoxyindole in 50 mL of toluene and stirred for 1 h at room temperature. A solution of 1.5 g (5.8 mmol) of dibromomaleimide in 20 mL of tetrahydrofuran/50 mL of toluene is added, drop by drop, under nitrogen and heated for 20 h under reflux. After cooling, the reaction mixture is decomposed using a saturated solution of ammonium chloride in water; the products are extracted using ethyl acetate and the organic phase is dried over sodium sulfate. After concentrating by evaporation, the red residue is ground with a small amount of methanol; the red product formed is filtered off using suction and dried in vacuum at 0.1 Torr and 100°C. One obtains 0.9 g (36%) of red crystals with a melting point of 336°C with decomposition. RF = 0.30 (toluene:ethanol = 10:2).

Example 6**2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleimide**

0.8 g (= 2.1 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride is heated together with 20 g of ammonium acetate for 1 h at 140°C (= a melt). After cooling, the mixture is combined with 150 mL of water and the red brown precipitate is filtered off using suction. Chromatography

using silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:1$ is used as the eluent for purification purposes.

One obtains 0.40 g (= 45% of theory) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-methylmaleimide in the form of red crystals with a melting point of 150°C (decomposition) and RF = 0.4 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:1$).

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride used as the starting material is prepared as follows:

4.0 g (10.4 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide are heated together with a solution of 160 g of KOH in 1600 mL of water for 30 min under reflux. The initially red suspension thereby becomes transformed into a brown solution. One allows the mixture to cool, acidulates it with concentrated HCl, and filters off the red precipitate using suction.

3.40 g (= 88% of theory) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride are obtained [in the form of] bright red crystals (from methanol) with a melting point of 200°C (decomposition) and RF = 0.70 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:1$).

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide used as the starting material is prepared as follows:

8.06 g (= 50 mmol) of 5,6-methylenedioxyindole are dissolved in 400 mL of toluene and are then mixed at 60°C with 25 mL of a 2M solution of EtMgBr in THF (Aldrich). After 1 h at 60°C, one adds, drop by drop, a solution of 8.1 g (= 20 mmol) of 2-bromo-3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide in

100 mL of toluene and the mixture is heated for 3 h under reflux. After cooling to room temperature, hydrolysis is carried out by adding 100 mL of a saturated ammonium chloride solution. The organic phase is separated, the aqueous phase is extracted with ethyl acetate, the residues are dissolved in ethyl acetate, the combined organic phases are dried, concentrated by evaporation, and the residue is chromatographed using 600 g of silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:1$ as the eluent.

3.75 g of 5,6-methylenedioxyindole with a melting point of 104-106°C, 0.55 g of 2-bromo-3-(1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide, and 7.27 g (94% of theory) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide are isolated in the form of red crystals with a melting point of 140°C (decomposition) and $\text{RF} = 0.6$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:1$).

Example 7

2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide

3.0 g (= 7.72 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride are heated together with 75 g of ammonium acetate for 1 h at 140°C. After cooling, the mixture is combined with 1.5 L of water and the dark red precipitate is filtered off using suction. 2.61 g of raw product are obtained. For purification, 1.75 g of this were chromatographed on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 8:1$ as the eluent.

1.20 g of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide·12 EtOAc are obtained in the form of dark red crystals

with a melting point of 120°C (decomposition) and RF = 0.32 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 3:1). Yield: 54% of theory.

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride used as the starting material is prepared as follows:

10 g (= 25 mmol) of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide are heated in 4,000 mL of 10% KOH for

30 min under reflux. The initially red suspension hereby becomes transformed into a brown solution. After cooling, the mixture is acidulated with concentrated HCl and the red precipitate is filtered off using suction. The precipitate is heated in methanol and filtered.

8.48 g of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleic anhydride (= 87.6% of theory) are obtained in the form of dark red crystals with a melting point of 320°C (decomposition) and RF = 0.50 (CH_2Cl_2 :EtOAc = 3:1).

The 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide used as the starting material is prepared as follows:

22.15 g (= 0.125 m) of 5,6-dimethoxyindole are dissolved in 1,000 mL of toluene and are mixed with 62.5 mL of a 2M solution of EtMgBr in THF (Aldrich) at 40°C. After 1 h at 60°C, a solution of 20.26 g (= 0.05 m) of 2-bromo-3-(1-tert-butyloxy-carbonyl-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide in 250 mL of toluene is added drop by drop and [the mixture is] then heated for 3 h under reflux. After cooling, hydrolysis takes place by adding a saturated ammonium chloride solution. The red precipitate is

formed is filtered off and chromatographed on silica gel using $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 10:1$ as the eluent.

6.51 g of 2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-N-methylmaleimide (= 32% of theory) are isolated in the form of red crystals with a melting point of 258°C and $\text{RF} = 0.44$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 3:1$) together with 7.16 g (= 35% of theory) of red crystals of the same compound, although slightly contaminated, with a melting point of $250\text{--}254^\circ\text{C}$.

Example 8

2,3-Bis-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleimide

6.44 g (= 40 mmol) of 5,6-methylenedioxyindole are dissolved in 300 mL of absolute toluene and are mixed, drop by drop, at 60°C with 20 mL of a 2M solution of EtMgBr in THF (Aldrich). After terminating the addition, one adds a solution of 1.7 g (= 6.67 mmol) of dibromomaleimide in 50 mL of toluene drop by drop (with the addition of the minimum quantity of THF required for solution) and heats the mixture for 18 h under reflux. After cooling, the mixture is combined with a saturated ammonium chloride solution, the organic phase is separated, and the aqueous phase is extracted 3 times with toluene, then once with ethyl acetate. The combined organic phases are dried, evaporated on a rotary evaporator and chromatographed on silica gel (eluent $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc} = 30:1$).

1.27 g (= 56% of theory) of 2-bromo-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleimide with a melting point 185°C

(decomposition) and $RF = 0.50$ ($CH_2Cl_2:EtOAc = 3:1$) and 0.63 g (= 22.5% of theory) of 2,3-bis-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleimide are isolated (from propanol) in the form of red crystals with a melting point of $270^\circ C$ (decomposition) and $RF = 0.36$ ($CH_2Cl_2:EtOAc = 3:1$).

Example 9

2,3-Bis(1H-indol-3-yl)-maleimide was obtained in accordance with the literature (Tetrahedron 44, 1988, 2887).

Example 10

2-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide was obtained in accordance with the literature (Tetrahedron 44, 1988, 2887).

The following are obtained in an analogous way to Examples 1 through 10 and analogously to the processes indicated:

11) 2-5(benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] $188-189^\circ C$.

12) 2-(5-benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] $240-241^\circ C$.

13) 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] $250-251^\circ C$.

- 14) (\pm)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[-1(3-dimethylamino-2-methoxypropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 218°C with decomposition.
- 15) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 235°C.
- 16) 2,3-bis-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] 320°C with decomposition.
- 17) 2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-3-[5-fluoro-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 283-285°C.
- 18) 2,3-bis-(5-benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] 130°C with decomposition.
- 19) 2-(5-benzoyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 277°C with decomposition.
- 20) 2-(5-benzoyloxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide.
- 21) 2-[5-benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] 181-182°C.

22) 2,3-bis-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] 279-281°C with decomposition.

23) 2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-3-[5-chloro-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 255-257°C with decomposition.

24) 2,3-bis-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] 180°C with decomposition.

25) 2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-3-[5-methyl-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 215°C.

26) 2,3-bis-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-maleimide; [melting point] 351°C.

27) 2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-3-[5-bromo-1-(3-dimethylamino-propyl)-1-H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 257-258°C.

28) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; bright red crystals; [melting point] 246-248°C with decomposition; prepared in accordance with process C.

29) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; bright orange crystals; [melting point] 204°C; prepared in accordance with process C.

30) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-4-morpholino)propyl]-1H-indol-3-yl]-maleimide; bright orange crystals; [melting point] 285-287°C with decomposition; prepared in accordance with process C.

31) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; bright orange crystals; [melting point] 241-242°C with decomposition; prepared in accordance with process C.

32) (±)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; dark red crystals; [melting point] 158°C; prepared in accordance with process C using 1,1-diethyl-3-hydroxyacetidinium chloride as the alkylating agent.

33) 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-3-(dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; bright orange crystals; [melting point] 224-225°C; prepared in accordance with process C using the SEM protective group.

34) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylamino-propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; bright red crystals; [melting point] 234-236°C; prepared in accordance with process B using the SEM protective group.

35) (\pm)-2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; dark red crystals; [melting point] 135°C; prepared in accordance with process B using the BOC protective group and epibromohydrin as the alkylating agent.

36) 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide and

37) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide as a regioisomeric mixture in the ratio of 1:1; orange crystals; [melting point] 132-135°C; prepared in accordance with process B using the BOC protective group.

38) (\pm)-2-[1-(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; dark red crystals; [melting point] 130-134°C; obtained in accordance with process B using the BOC protective group and epibromohydrin as the alkylating agent.

39) (\pm)-2-[1-(2-hydroxy-3-(1-piperidino)-propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; dark red crystals; [melting point] 142°C with decomposition; prepared in accordance with process B using the BOC protective group and epibromohydrin as the alkylating agent.

40) (\pm)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide and

41) (\pm)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide as a regioisomeric mixture in the ratio of 4:1; dark red crystals; [melting point] starting from 150°C with decomposition; prepared in accordance with process B using the BOC protective group and 1,1-diethyl-3-hydroxyacetidinium chloride as the alkylating agent.

42) 2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide; [melting point] 257-258°C and together with

43) 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide as a regioisomeric mixture in the ratio of 1:1; orange crystals; [melting point] 150°C; prepared in accordance with process B using the BOC protective group.

44) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide; bright red crystals; [melting point] 165-166°C; prepared in accordance with process A.

45) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide and

46) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide as a regioisomeric mixture in the ratio of 3:2; bright red crystals; [melting point] 206-208°C

with decomposition; prepared in accordance with process B using the BOC protective group.

47) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide and

48) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide as a regioisomeric mixture in the ratio of 3:1; bright red crystals; [melting point] 185-190°C; prepared in accordance with process B.

49) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide and

50) 2-[1-(3-diethylaminopropyl)-6-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide as a regioisomeric mixture in the ratio of 5:1; red crystals; [melting point] 176-182°C; prepared in accordance with process B.

51) 2-[5-fluoro-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide and

52) 2-[5-fluoro-1H-indol-3-yl]-3-(1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-maleimide as a regio-isomeric mixture in the ratio of 3:1; [melting point] 230-235°C.

Depending on the choice of substituents, the following compounds are prepared in the corresponding way in accordance with one of the designated processes.

2-[1-(3-amidinethio)propyl]-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(2-aminoethyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-aminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(2-diethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-ethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide; (\pm)-2-[1-(2-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(2-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(2-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(\pm)-2-[1-(2-hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(2-hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(2-hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-isothiocyanatopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

(±)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

(+)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

(-)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-methylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(4-acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(6-acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(7-acetylamino-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[4-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)-propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)-propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[6-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)-propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[7-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)-propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[4-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[6-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[7-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl-1H-indol-3-yl)]-maleimide;

2-[1-(3-amidinothio)propyl-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-[5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-[1-(2-aminoethyl-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-[1-(3-aminopropyl-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-maleimide;

(±) 2-[1-(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(2-diethylaminoethyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±) 2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-ethylaminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±) 2-[1-(2-hydroxy-3-dimethylaminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±) 2-[1-(2-hydroxy-3-(4-morpholino)propyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±) 2-[1-(2-hydroxy-3-(1-piperidino)propyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±) 2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-hydroxypropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-isothiocyanatopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±) 2-[1-(2-methoxy-3-dimethylaminopropyl)-5-dimethylamino-1H-indol-3-yl]-3-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-methylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

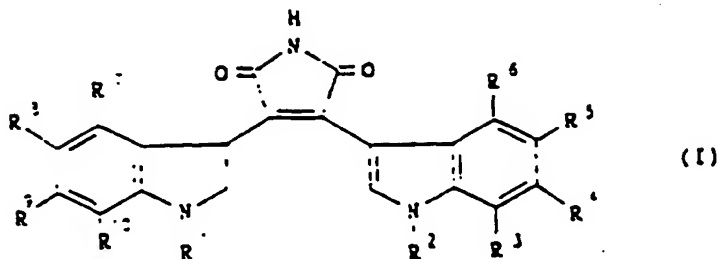
2-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(2-nitroguanidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-dimethylamino-1H-indol-3-yl)-3-[5-dimethylamino-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

Claims

1. Bis-(1H-indol-3-yl)-maleimide derivatives of general formula I



in which R^1 and R^2 are the same or different and signify hydrogen, a straight-chained alkyl group or a branched alkyl group with 1-18 C atoms, an unsubstituted benzyl group or a benzyl group that has been substituted with up to three C_{14} alkyl groups, C_{14} alkoxy groups or halogen atoms, an aminoalkyl group with up to 12 C atoms, which has not been substituted at the nitrogen atom or which has been monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms, or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, whereby the alkyl chain can be substituted by more C_{14} alkyl residues, a hydroxy group or a C_{14} alkoxy group, an amidinothioalkyl group with up to 12 C atoms, a nitroguanidinoalkyl group with up to 12 C atoms, an isothiocyanatoalkyl group with up to 12 C atoms, an epoxyalkyl residue with up to 6 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl residue with up to 6 C atoms, a $-CH_2-CO-NR^{11}-R^{12}$ residue in which R^{11} and R^{12} are the same or different and which stand for hydrogen, an alkyl

group with 1-6 C atoms or a benzyl group, a haloalkyl residue or a hydroxyalkyl residue that can optionally be substituted by a halogen atom or by a hydroxy group, or an alkoxyalkyl residue with, in each case, up to 6 C atoms, which has optionally been substituted by up to three hydroxy groups, an acyl group with 1-4 C atoms, or a glycoside residue; R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} , independently of one another, signify hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} acyloxy, halogen, a nitro group, an unsubstituted amino group or an amino group that has been monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms, a benzyloxy group, a hydroxy group, an aminoalkoxy group with up to 12 C atoms, which can be unsubstituted at the nitrogen atom or which can be monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, whereby the alkyl chain can be substituted by more C_{1-4} alkyl residues, a hydroxy group, or a C_{1-4} alkoxy group, with a trifluoromethyl group or two vicinal residues jointly signifying a methylene dioxy group with the proviso that not all of the residues R^1 through R^{10} are hydrogen atoms or if R^4 , or as the case may be R^4 and R^9 , are hydroxyls, then all the other residues are not hydrogen atoms, together with their pharmacologically innocuous salts.

2. Bis-(1H-indol-3-yl)-maleimides of general formula I in accordance with Claim 1, in which R^1 and/or R^2 signify hydrogen, methyl groups, ethyl groups, n-propyl groups, isopropyl groups, n-butyl groups, benzyl groups, acetyl groups, methoxy-carbonylmethyl groups, 2-methoxyethyl groups, 2-aminoethyl

groups, 3-aminopropyl groups, 1-amino-2-propyl groups, 2-dimethylaminoethyl groups, 3-dimethylamino-1-propyl groups, 3-dimethylamino-2-propyl groups, 2-diethylaminoethyl groups, 2-(N-benzyl-N-methylamino)ethyl groups, 3-(N-benzyl-N-methylamino)-propyl groups, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propyl groups, 2-piperidinoethyl groups, 3-piperidinopropyl groups, 2-pyrrolidinoethyl groups, 3-pyrrolidinopropyl groups, 2-morpholinoethyl groups, 3-morpholinopropyl groups, pyrrolidino-2-yl-methyl groups, N-methylpyrrolidino-2-yl-methyl groups, glucosyl groups, rhamnosyl groups, ribosyl groups, deoxyribosyl groups, aminoglycosyl groups, 3-hydroxypropyl groups, 2-carboxyethyl groups, 2-di-methylaminoethylcarbonyl groups, dimethylaminomethylcarbonyl groups, 2-hydroxyethoxymethyl groups, (2-hydroxy-1-hydroxy-methyl)-ethoxymethyl groups or (3-hydroxy-1-hydroxymethyl)-propoxymethyl groups, and with R⁶ and/or R⁸ representing hydrogen, chlorine, bromine, fluorine or trifluoromethyl groups, methyl groups, ethyl groups, hydroxy groups, benzyloxy groups, methoxy groups, amino groups, dimethylamino groups, 2-aminoethoxy groups, 3-aminopropoxy, 1-amino-2-propoxy groups, 2-dimethylamino-ethoxy groups, 3-dimethylamino-1-propoxy groups, 3-dimethylamino-2-propoxy groups, 2-diethylaminoethoxy groups, 2-[N-benzyl-N-methylamino]ethoxy groups, 3-[N-benzyl-N-methylamino]propoxy groups, 3-dimethylamino-2-hydroxy-1-propoxy groups, 2-piperidino-ethoxy groups, 3-piperidinopropoxy groups, 2-pyrrolidinoethoxy groups, 3-pyrrolidinopropoxy groups, 2-morpholinoethoxy groups, 3-morpholinopropoxy groups, pyrrolidino-2-yl-methoxy groups, 2-piperazinoethoxy groups, 3-piperazinopropoxy groups, or N-methyl-

pyrrolidino-2-yl-methoxy groups, or R⁴ and R⁶ and/or R⁸ and R⁹ jointly represent a methylenedioxy group.

3. Compounds of formula I in which R¹ and R² are the same or different and signify hydrogen, a straight-chained alkyl group or a branched alkyl group with 1-4 C atoms, an aminoalkyl group with 1-4 C atoms in the alkyl group, which can be substituted at the alkyl group by alkoxy groups with 1-4 C atoms or by hydroxy groups, and which are unsubstituted at the nitrogen atom or which can be monosubstituted or disubstituted by alkyl residues with 1-4 C atoms, or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, with R³, R⁶, R⁷, and R¹⁰ signifying hydrogen, and R⁴, R⁵, R⁸, and R⁹, independently of one another, signifying hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, amino group, dimethylamino group, nitro group, trifluoromethyl group, a benzyloxy group, a hydroxy group, an aminoalkoxy group with 1-4 C atoms in the alkyl group, which can be substituted at the alkyl group by alkoxy groups with 1-4 C atoms, and which can be unsubstituted at the nitrogen atom or which can be monosubstituted or disubstituted by alkyl residues with 1-4 C atoms, or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms or with two vicinal residues R⁴, R⁵, R⁸, and R⁹ jointly signifying a methylenedioxy group.

4. Bis-(1H-indol-3-yl)-maleimide derivatives in accordance with Claim 1, namely:

2-(1H-indol-3-yl)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2,3-bis-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2,3-bis-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-(5,6-dimethoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide.

2,3-bis-(5,6-methylenedioxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-5-methoxy-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-(benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-benzyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl)-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

(±)-2-(1H-indol-3-yl)-3-[-1(3-dimethylamino-2-methoxypropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-(3-dimethylaminopropoxy)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2,3-bis-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-3-[5-fluoro-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2,3-bis-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-3-[5-benzoyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-[5-benzyloxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2,3-bis-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-3-[5-chloro-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2,3-bis-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-3-[5-methyl-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2,3-bis-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-3-[5-bromo-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(4-morpholino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-[1-(3-diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

(±)-2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-3-(4-morpholinopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(4-morpholinopropyl)-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±)-2-[1-(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(3-ethoxy-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±)-2-[1-(2-hydroxy-3-(1-piperidino)-propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(2-hydroxy-3-(1-piperidino)-propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(2-hydroxy-3-(1-piperidino)-propyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

(±)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(+)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

(-)-2-[1-(3-diethylamino-2-hydroxypropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-(1H-indol-3-yl)-3-[5-methoxy-1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-[1-(3-(1-piperidino)propyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-[1-(3-diethylaminopropyl-5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-5,6-dimethoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl]-maleimide;

2-[1-(3-diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-diethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[1-(3-diethylaminopropyl)-5-methoxy-1H-indol-3-yl]-3-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide;

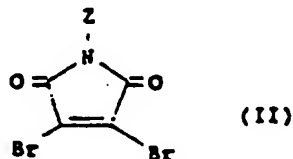
2-[5-fluoro-1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-3-(1H-indol-3-yl)-maleimide;

2-[5-fluoro-H-indol-3-yl)-(3-[1-(3-dimethylaminopropyl)-1H-indol-3-yl]-maleimide and

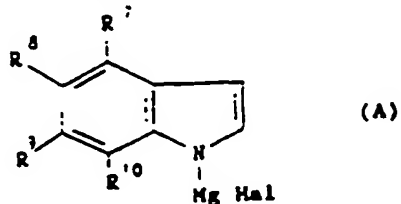
2-[1-(3-diethylaminopropyl-6-methoxy-1H-indol-3-yl)-3-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-maleimide.

5. Process for the preparation of compounds in accordance with Claims 1 through 4, characterized by the fact that either

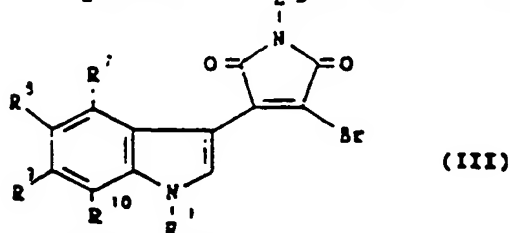
A) a dibromomaleimide of general formula II



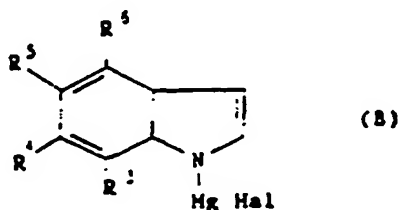
in which Z is a suitable protective group that can be split off, is reacted with an indole-Grignard reagent of general formula A



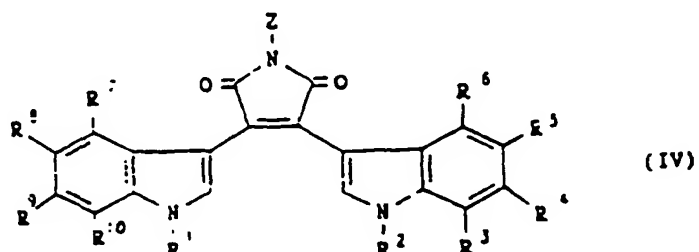
in which R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} have the aforementioned significance, but not hydroxy or acyloxy, in accordance with methods that are known as such, and the product of general formula III



obtained, in which R^1 signifies hydrogen, is optionally alkylated at the indole nitrogen with an alkylating agent R^1-X whereby R^1 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would disturb subsequent reactions, and X stands for a readily leaving group such as chlorine or bromine, in a way that is known, as such whereby a product of general formula III is obtained in which R^1 is different from hydrogen, then product III is reacted with an indole-Grignard reagent of general formula (B)



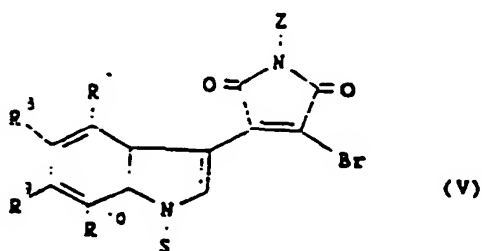
in which R^3 , R^4 , R^5 , and R^6 have the aforementioned significance, but are not hydroxy or acyloxy, and with it then being optionally alkylated with an alkylating agent of the general formula R^2-X in which R^2 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would disturb subsequent reactions, and X has the aforementioned significance to form a compound of general formula IV



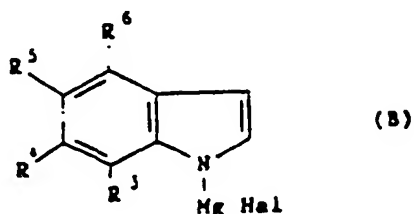
after which the substituted imide group is transformed into the unsubstituted imide group of the compound of general formula I

or

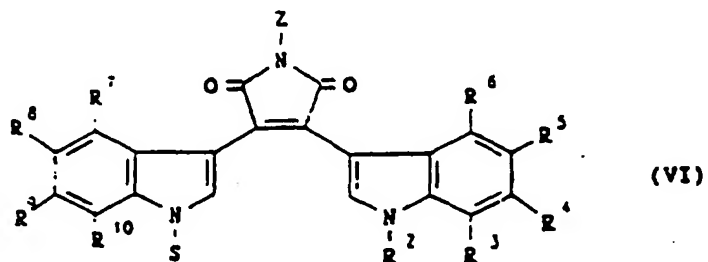
B) a product of general formula V



in which S and Z are suitable protective groups that are capable of being split off, is reacted with an indole-Grignard reagent of general formula (B)



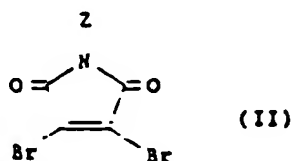
in which R³, R⁴, R⁵, and R⁶ have the aforementioned significance, but are not hydroxy or acyloxy, and with it then being optionally alkylated with an alkylating agent of general formula R²-X in which R² has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would interfere with subsequent reactions, and X has the aforementioned significance to form a product of general formula VI



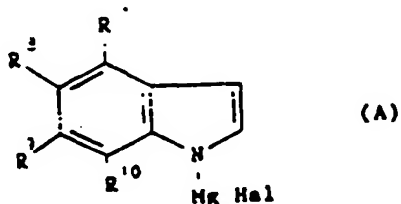
after which the protected indole groups are transformed into free indole groups and the substituted imide group is transformed into

the unsubstituted imide group of the compound of general formula I, whereby R^1 stands for hydrogen and R^2 through R^{10} have the aforementioned significance or

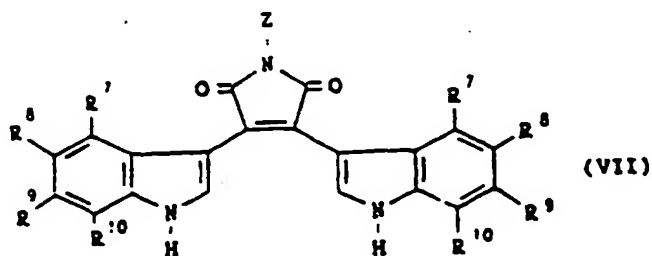
C) a dibromomaleimide of general formula II



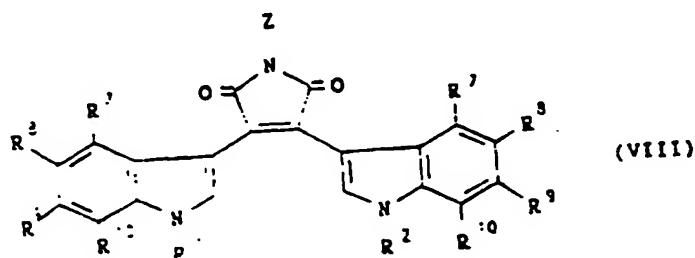
in which Z is a suitable protective group that is capable of being split off, is reacted with an excess of an indole-Grignard reagent of general formula A



in which R^7 , R^8 , R^9 , and R^{10} have the aforementioned significance, but are not hydroxy or acyloxy, and the product obtained, of general formula VII



is optionally alkylated at the indole nitrogen atom with an alkylating agent R^1-X whereby R^1 has, with the exception of hydrogen, the aforementioned significance but does not contain functional groups that would interfere with subsequent reactions, and X stands for a readily leaving group such as chlorine or bromine, whereby a product of general formula VIII is obtained



in which R^1 is different from hydrogen and R^2 is hydrogen, and with R^7 through R^{10} having one of the aforementioned designations, but do not stand for hydroxy or acyloxy, after which the substituted imide group is transformed into the unsubstituted imide group of the compound of general formula I.

6. Medicinal agents containing bis-(1H-indol-3-yl)-maleimide-derivatives of general formula I in accordance with Claims 1-4, in which R^1 and R^2 are the same or different and signify hydrogen, a straight-chained alkyl group or a branched alkyl group with 1-18 C atoms, an unsubstituted benzyl group or a benzyl group that has been substituted with up to three C_{1-4} alkyl groups, C_{1-4} alkoxy groups or halogen atoms, an aminoalkyl group with up to 12 C atoms, which has not been substituted at the nitrogen atom or which has been monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms, or in

which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms, whereby the alkyl chain can be substituted by more C_{1-4} alkyl residues, a hydroxy group or a C_{1-4} alkoxy group, an amidinothioalkyl group with up to 12 C atoms, a nitroguanidinoalkyl group with up to 12 C atoms, an isothiocyanatoalkyl group with up to 12 C atoms, an epoxyalkyl residue with up to 6 C atoms, an alkoxycarbonylalkyl residue with up to 6 C atoms, a $-CH_2-CO-NR^{11}-R^{12}$ residue in which R^{11} and R^{12} are the same or different and stand for hydrogen, an alkyl group with 1-6 C atoms or a benzyl group, a haloalkyl residue, or hydroxyalkyl residue which can optionally be substituted by a halogen atom, a hydroxy group, or an alkoxyalkyl residue with, in each case, up to 6 C atoms, which has optionally been substituted by up to three hydroxy groups, an acyl group with 1-4 C atoms, or a glycoside residue, with $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, and R^{10} , independently of one another, signifying hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} acyloxy, halogen, a nitro group, an unsubstituted amino group, or an amino group, which has been monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms, a benzyloxy group, a hydroxy group, an aminoalkoxy group with up to 12 C atoms, which can be unsubstituted at the nitrogen atom or which can be monosubstituted or disubstituted by benzyl residues or alkyl residues with 1-4 C atoms, or in which the substituents, together with the nitrogen atom, form a heterocyclic ring with 3-6 C atoms whereby the alkyl chain can be substituted by more C_{1-4} alkyl residues, a hydroxy group or a C_{1-4} alkoxy group, a trifluoromethyl group, or with two vicinal residues jointly signifying a methylenedioxy group with the

proviso that not all of the residues R^1 through R^{10} are hydrogen atoms or if R^4 or, as the case may be, R^4 and R^9 is/are hydroxyl groups, then all the other residues are not hydrogen atoms, together with their pharmacologically innocuous salts.

7. The use of compounds of general formula I in accordance with Claim 6, for the treatment of heart diseases and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, hypertension, inflammatory processes, allergies, cancer, and certain degenerative injuries to the central nervous system, as well as diseases of the immune system and viral diseases.

8. The use of compounds of general formula I in accordance with Claim 6, for the preparation of medicinal agents for the treatment of heart diseases and vascular diseases such as thrombosis, arteriosclerosis, hypertension, inflammatory processes, allergies, cancer, and certain degenerative injuries to the central nervous system, as well as diseases of the immune system and viral diseases.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.